

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

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 3 C

*Patienten mit homozygoter familiärer
Hypercholesterinämie*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen	3
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	12
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	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
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	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	25
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
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).....	72
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	78

Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen

Tabelle 3-A: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland	23
Tabelle 3-B: Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Präparate pro Wirkstoff	40
Tabelle 3-C: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für LDL-Apherese.....	63
Tabelle 3-D: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-Risk- Management-Plan)	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Genetische Information zur FH	15
Abbildung 3-2: Phänotypische Variabilität der HoFH.....	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ACVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AEV	Arbeiter-Ersatzkassen-Verband
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMD	Automatic-Mini-Doser
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
APOB / ApoB	Apolipoprotein B
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (engl. area under the curve)
BKK	Betriebskrankenkassen
C	Cholesterin
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
DALI	Direkte Adsorption von Lipidproteinen
DAV	Deutscher Apothekenverband
DDD	Defined Daily Dose
DGFF	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen
EAS	European Atherosclerosis Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage (engl. European Union reference date list)
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FB	Festbetrag
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (Study)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
HeFH	Heterozygot familiäre Hypercholesterinämie
H.E.L.P.	Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HIV	Humanes Immundefizienzvirus (engl. Human Immunodeficiency Virus)
HMG	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl
HMGCoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HoFH	Homozygot familiäre Hypercholesterinämie
IKK	Innungskrankenkassen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KK	Krankenkasse
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDL-R	LDL-Rezeptor
LKK	Landwirtschaftliche Krankenkasse
mg	milligramm
MR	Magnetresonanz

Abkürzung	Bedeutung
MRT	Magnetresonanztomographie
NCC-PC	National Collaborating Centre for Primary Care
OLE	open-label extension
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RL	Richtlinie
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels (engl. Summary of Product Characteristics)
St	Stück
TC	Gesamtcholesterin (Total Cholesterin)
TESLA	Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities (Study)
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapie (Amgen Europe B.V. 2015) (Modulteil C).

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

- a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:
 - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.
- b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
 - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender 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 und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapie, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:
 - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

- b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.“

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

Modulteil C dieses Dossiers bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die aufgrund der enormen LDL-C-Konzentrationen – häufig schon von Geburt an – ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung kann davon ausgegangen werden, dass Patienten im deutschen Versorgungsalltag eine maximale verfügbare diätetische und medikamentöse Therapie erhalten. Aus ethischen Gründen ist ein Studiendesign, in welchem die bereits optimierte, aber nicht ausreichende Standardtherapie oder Teile davon einem Teil der Patienten vorenthalten wird, nicht akzeptabel. Konsequenterweise kann der Zusatznutzen, den Evolocumab diesen Patienten bietet, nur anhand des Ergänzungseffektes von Evolocumab zur Standardtherapie gemessen werden. Wie dem Wortprotokoll zur mündlichen Stellungnahme von Lomitapid vom 29.04.2014 zu entnehmen ist, akzeptiert der G-BA diese Haltung: „Wo ist dann die Grenze, die die Ethik zieht? In manchen Bereichen, gerade wie hier bei Menschen in jungem Alter, kann man wohl nicht um der reinen Evidenz Willen eine Gruppe möglicherweise im Kontrollarm „verhungern“ zu lassen, ihnen bestimmte Vorteile nicht zugänglich zu machen.“ (G-BA 2014). Dieses Vorgehen ist analog zu den Bewertungsverfahren zu Telaprevir, Boceprevir und Belimumab zu sehen (G-BA 2012a, 2012b, 2012c), in welchen ebenfalls der Zusatznutzen des zu bewertenden Medikaments als Add-on zu einer in beiden Studienarmen enthaltenen Standardtherapie gemessen wurde. Außerdem entspricht das Vorgehen dem Einsatz von Evolocumab im Therapiealltag der Patienten mit HoFH, da eine Patientengruppe, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, im Behandlungsalltag in dieser Indikation äußerst selten sein dürfte.

Aus diesem Grund definiert die AMGEN GmbH die von G-BA für HoFH-Patienten festgelegte ZVT „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ wie folgt:

Individualisierte lipidsenkende Standardtherapie (maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung)

Folglich wird der Festlegung der ZVT durch den G-BA im vorliegenden Dossierteil C 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 wurden folgende Dokumente als weitere Quellen herangezogen:

- Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung im Fall von Lomitapid
- G-BA Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im Fall von Telaprevir
- G-BA Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im Fall von Belimumab
- G-BA Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im Fall von Boceprevir.

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Amgen Europe B.V. 2015. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015. Data on File.*
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a. *Bekanntmachung [1420 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.22.2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b. *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.06.2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012c. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1543/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.06.2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lomitapid.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-92/2014-04-29_Wortprotokoll_end_Lomitapid.pdf, abgerufen am: 27.06.2015.
6. 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®) wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet (Modulteil C).

Überblick zur Erkrankung homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Zur Beschreibung der Grunderkrankung Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (FH), wird auf Kapitel 3.2.1 des Moduls 3A verwiesen.

Die HoFH ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche Stoffwechselstörung mit einer geschätzten Prävalenz von 1:500.000 bis zu 1:160.000 (Cuchel et al. 2014; Nordestgaard et al. 2013; Sjouke et al. 2014; Vuorio et al. 2014). Beim Großteil der Betroffenen liegt eine autosomal-dominante Mutation beider Allele des LDL-Rezeptor(LDL-R)-Gens zugrunde (Goldstein et al. 2001; Rader et al. 2003). Goldstein und Brown unterscheiden vier verschiedene Mutationsklassen im LDL-R-Gen, welche zu unterschiedlichen Defekten führen und die Funktion des LDL-R beeinträchtigen (Goldstein und Brown 1984):

- (1) Rezeptorsynthese
- (2) Weitertransport über den Golgi-Apparat an die Zelloberfläche
- (3) Bindungsvermögen von LDL-C an den Rezeptor und
- (4) Internalisierung des Komplexes aus LDL-R und LDL-C.

Neuere Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass bei Patienten mit HoFH auch Mutationen in den Allelen anderer Gene, z. B. ApoB, Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9 (PCSK9) oder LDL-R-Adapterprotein 1 (LDLRAP1), vorhanden sein können (Cuchel et al. 2014; Raal und Santos 2012). Diese Heterogenität der Gendefekte verdeutlicht die Möglichkeit eines variablen Schweregrads im klinischen Erscheinungsbild der HoFH (Cuchel et al. 2014; Raal und Santos 2012). Die Häufigkeit der Mutationen wird für LDL-R mit > 95 %, APOB mit 2 - 5 %, PCSK9 und LDLRAP1 mit jeweils < 1 % angegeben (Cuchel et al. 2014).

Die oben beschriebenen Mutationen haben zur Folge, dass LDL-C-Plasmakonzentrationen von Geburt an sehr stark erhöht sind. Weitere charakteristische Merkmale sind ausgedehnte Haut- und Sehnenxanthome sowie Arcus lipoides corneae, welche bereits in der Kindheit (< 10 Jahre) zu beobachten sind (Cuchel et al. 2014; Daniels et al. 2011; NCCPC 2008; Santos et al. 2008). Infolge der lebenslang erhöhten LDL-C-Werte entwickeln die Betroffenen frühzeitig eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Cuchel et al. 2014; Goldstein et al. 2001; Hoeg et al. 1994). Diese manifestiert sich bereits im frühen Kindesalter, typischerweise zunächst in Form von Stenosen der Koronarostien und der Aortenwurzel (Goldstein et al. 2001; Haitas et al. 1990; Hoeg et al. 1994; Ozmen et al. 2013), während es bereits im Alter ab etwa 20 Jahren zu atherosklerotischen Veränderungen in den Koronararterien selbst kommt (Hoeg et al. 1994; Kolansky et al. 2008; Ozmen et al. 2013).

Verlauf und Komplikationen der HoFH

Die HoFH wird durch eine Mutation überwiegend im LDL-R-Gen von beiden Elternteilen vererbt (Goldberg et al. 2011; Hopkins et al. 2011; NCCPC 2008; Vuorio et al. 2014). In diesem Fall sind beide Eltern Träger der heterozygoten Form der FH (Hopkins et al. 2011; Reiner et al. 2011; Vuorio et al. 2014). Für jedes ihrer Kinder besteht eine 25 %ige Wahrscheinlichkeit, beide defekten Gene zu erben und demzufolge eine HoFH zu entwickeln (Cuchel et al. 2014; Hopkins et al. 2011; Reiner et al. 2011; Vuorio et al. 2014). Die Ideogramme der Chromosomen 1, 2 und 19 zeigen die Positionen der verschiedenen die FH auslösenden Gene (Abbildung 3-1).

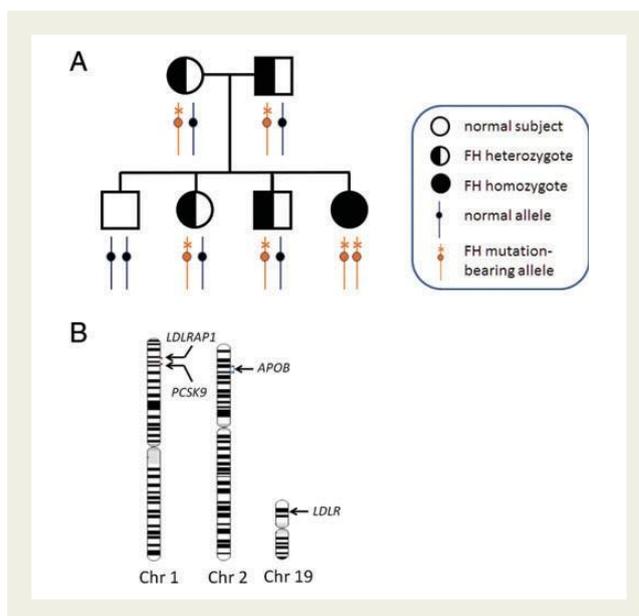


Abbildung 3-1: Genetische Information zur FH

Quelle: Cuchel et al. 2014

Genetisch betrachtet, gibt es unterschiedliche Formen der HoFH: Patienten mit HoFH können zwei identische Mutationen (klassisch homozygot) oder zwei unterschiedliche Mutationen im gleichen Gen (compound heterozygot) aufweisen (Hopkins et al. 2011; NCCPC 2008; Raal und Santos 2012; Reiner et al. 2011).

Bezüglich des klinischen Erscheinungsbildes sind diese beiden Formen vergleichbar und resultieren in sehr hohen LDL-C-Konzentrationen (> 300 mg/dl) sowie einem stark erhöhten kardiovaskulären Risiko (Hopkins et al. 2011; NCCPC 2008). Nachfolgend werden diese beiden Formen daher unter HoFH subsumiert.

Die sehr seltene Form der sogenannten doppelt heterozygoten FH, bei der Mutationen in zwei verschiedenen Genen vorhanden sind (eine in den meisten Fällen im LDL-R-Gen und eine in einem der drei anderen oben genannten Gene) und die phänotypisch üblicherweise zwischen HeFH und HoFH einzugliedern ist (Cuchel et al. 2014; Nordestgaard et al. 2013), wird nicht separat dargestellt.

Unabhängig vom zugrunde liegenden Gendefekt, hängt der Schweregrad des HoFH-Phänotyps von der Restaktivität des LDL-R ab. HoFH-Patienten mit fehlender LDL-R-Aktivität (LDL-R-negative, < 2 % Restaktivität) weisen gegenüber Patienten mit fehlerhaftem LDL-R (LDL-R-defective, 2 - 25 % Restaktivität) höhere LDL-C-Konzentrationen und eine schlechtere klinische Prognose auf (Bertolini et al. 2013; Cuchel et al. 2014; Haitas et al. 1990).

Ohne gezielte therapeutische Behandlung entwickeln die meisten HoFH-Patienten im Alter von weniger als 20 Jahren atherosklerotische Gefäßveränderungen mit der Folge schwerer kardiovaskulärer Erkrankungen und sterben vor Abschluss der dritten Lebensdekade (Cuchel et al. 2014; Goldstein et al. 2001).

Obwohl die ersten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse häufig während der Pubertät auftreten, werden Fälle von Aortenstenose, koronarer Herzkrankheit (KHK) mit Angina pectoris und Myokardinfarkt, zum Teil mit Todesfolge, auch in früher Kindheit beobachtet (Al-Shaikh et al. 2002; Kolansky et al. 2008; Macchiaiolo et al. 2012; Reiner et al. 2011). Ein Grund besteht darin, dass die HoFH häufig erst nach Manifestation atherosklerotischer Gefäßveränderungen diagnostiziert wird (Cuchel et al. 2014). Daher stehen eine frühzeitige und umfassende Kontrolle der HoFH sowie die rechtzeitige Identifikation möglicher Komplikationen, z. B. Verschluss der Koronarostien oder Entwicklung einer Aortenstenose, zur Vermeidung frühzeitiger kardiovaskulärer Erkrankungen im Fokus der präventiv-therapeutischen Maßnahmen (Cuchel et al. 2014). Die insbesondere bei zunächst symptomlosem Verlauf vielfach erst nach der Bildung atherosklerotischer Gefäßveränderungen bestätigte HoFH-Diagnose verdeutlicht die Notwendigkeit der Behandlungsoptimierung mit aggressiver Lipidsenkung bereits im Kindesalter (Cuchel et al. 2014; Kolansky et al. 2008).

Diagnose der HoFH

Laut des Positionspapiers der European Atherosclerosis Society (EAS) kann die HoFH wie folgt diagnostiziert werden:

- genetisch bestätigte Mutation zweier Allele im LDL-R-, APOB-, PCSK9- oder LDLRAP1-Genort

ODER

- LDL-C-Konzentration > 13 mmol/l bzw. > 500 mg/dl (unbehandelt) oder ≥ 8 mmol/l bzw. ≥ 300 mg/dl (behandelt) oder Non-HDL-C-Wert ≥ 8.5 mmol/l bzw. ≥ 330 mg/dl (behandelt), in Kombination mit:
 - Haut- oder Sehnenxanthomen im Alter von < 10 Jahrenoder
 - erhöhten LDL-C-Serumkonzentrationen (unbehandelt) als Indiz einer HeFH bei beiden Eltern*

*mit Ausnahme einer durch Mutationen im LDLRAP1-Gen ausgelösten autosomal-rezessiven Hypercholesterinämie, bei der die LDL-C-Werte des betroffenen Elternteils im Normalbereich liegen können (Cuchel et al. 2014; Raal und Santos 2012).

Grundsätzlich sollten die genannten LDL-C-Konzentrationen nur als Richtwerte genutzt werden, da insbesondere bei Kindern und bei Patienten unter lipidsenkender Therapie niedrigere Werte gemessen werden können, die eine HoFH aber nicht ausschließen (Cuchel et al. 2014).

Während die Plasmakonzentrationen des LDL-C innerhalb einer Familie ein valider Indikator für eine bestehende heterozygote oder homozygote Form der FH sind, sind deutliche Überschneidungen beim einzelnen Patienten möglich, und auch bei unbehandelten Patienten mit genetisch bestätigter HoFH können LDL-C-Werte < 13 mmol/l (< 500 mg/dl) gemessen werden (Cuchel et al. 2014) (Abbildung 3-2).

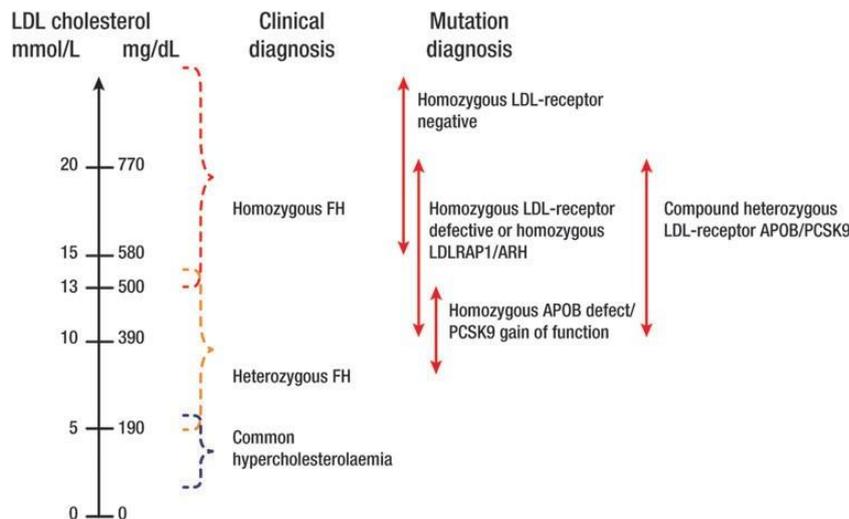


Abbildung 3-2: Phänotypische Variabilität der HoFH

Quelle: Cuchel et al. 2014

Bei Kindern mit familienanamnestisch oder klinisch begründetem Risiko für HoFH sollten die LDL-C-Werte im Alter ≥ 2 Jahren (Daniels et al. 2011) bzw. im Alter < 5 Jahren (NCCPC 2008) kontrolliert werden. Bei Konzentrationen > 11 mmol/l (> 430 mg/dl) ist die Diagnose HoFH relativ wahrscheinlich (NCCPC 2008).

Wenngleich die klinischen Kriterien in der Regel eine hinreichend genaue Diagnose der HoFH erlauben, sind molekulargenetische Untersuchungen, unter Einbeziehung der Familienmitglieder beider Elternteile, zur Diagnosebestätigung empfohlen (NCCPC 2008). Zudem liefern Gentests zusätzliche Information nicht nur zum Schweregrad der Erkrankung, sondern auch zu ihrer Prognose (Vuorio et al. 2014), da Patienten mit einem kompletten Funktionsverlust des LDL-R eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit teilweise erhaltener LDL-R-Aktivität (Bertolini et al. 2013; Haitas et al. 1990; Vuorio et al. 2014).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Eindeutige alters- und / oder geschlechtsspezifische Besonderheiten der HoFH werden, nicht zuletzt aufgrund der geringen Inzidenz der Lipidstoffwechselstörung und der Heterogenität des klinischen Phänotyps, in der Fachliteratur nicht berichtet.

Charakterisierung der Zielpopulation für Evolocumab (Repatha®)

Die Zielpopulation für die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) umfasst Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit HoFH. Patienten mit HoFH zählen per se zu den Hochrisikopatienten, deren LDL-C-Werte mit einer maximal tolerierbaren, medikamentösen und diätetischen lipidsenkenden Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können, so dass die LDL-C-Zielwerte nur sehr selten erreicht werden (Cuchel et al. 2014).

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

Als Zielwerte für die LDL-C-Konzentration, sowohl bei HeFH als auch bei HoFH, geben die europäischen Leitlinien Werte von < 3.5 mmol/l (< 135 mg/dl) für Kinder und < 2.5 mmol/l (< 100 mg/dl) für Erwachsene an (Klose et al. 2014; Nordestgaard et al. 2013; Reiner et al. 2011). Einschränkend wird allerdings darauf hingewiesen, dass diese Werte vor allem bei Patienten mit HoFH mit den derzeit verfügbaren Therapien sehr schwer zu erreichen sind (Nordestgaard et al. 2013). Kinder mit HoFH sollten zur Senkung der LDL-C-Konzentration mindestens sechs Monate mit einer maximal verträglichen medikamentösen Therapie behandelt werden, bevor eine LDL-C-Apherese zum Einsatz kommt (NCCPC 2008). Der Apherese-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist zu entnehmen, dass die LDL-C-Apherese generell, unabhängig vom Alter, für Patienten mit HoFH indiziert ist (G-BA 2015).

Die Behandlungsziele im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen sind ausführlich in Kapitel 3.2.1 des Modules 3A beschrieben.

Bestehende und leitlinienbasierte Behandlung

Die HoFH ist eine sehr seltene Fettstoffwechselstörung mit einem hohen therapeutischen Bedarf, da die betroffenen Patienten einem erheblichen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt und effektive Behandlungsmöglichkeiten limitiert sind. Lebensstilmodifikation und eine maximal tolerierbare Statintherapie sind die wesentlichen therapeutischen Maßnahmen, mit denen so früh wie möglich begonnen werden sollte, bestenfalls bereits im ersten Lebensjahr oder unmittelbar nach Erstdiagnose (Cuchel et al. 2014; Naoumova et al. 2004). In Deutschland sind vier Statine für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HoFH zugelassen: Pravastatin im Alter ab acht, Fluvastatin ab neun und Atorvastatin sowie Rosuvastatin ab 10 Jahren (Klose et al. 2014). Das Behandlungsziel bei Kindern ist eine LDL-C-Konzentration von < 135 mg/dl bzw. eine Senkung um mindestens 50 %, wenn LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden können (Klose et al. 2014); zum Erreichen der Zielwerte sind mögliche Nebenwirkungen bei der Wahl der Statin-Dosis zu berücksichtigen (Daniels et al. 2011; Raal und Santos 2012). Eine ausreichende LDL-C-Reduktion gelingt mit Statinen in Monotherapie, auch in maximal verträglicher Dosierung, kaum. Unter Zugrundelegung hoher LDL-C-Ausgangswerte, z. B. von 500 mg/dl (13 mmol/l), würde eine Reduzierung um 50 % keine ausreichende Senkung der LDL-C-Konzentration und damit des kardiovaskulären Risikos bedeuten.

Eine Kombinationstherapie mit hochdosierten Statinen und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln wie Ezetimib hat nur einen moderaten zusätzlichen Effekt auf die LDL-C-Konzentration bei Patienten mit HoFH (Gagné et al. 2002). Eine weitere Therapieoption bietet Lomitapid, welches eine Senkung bis zu 40 % des LDL-C bewirken kann. Allerdings verursacht die Behandlung erhebliche, insbesondere hepatische Nebenwirkungen wie Anstieg der Transaminasen und des Lipidgehalts in der Leber. Diesen muss mit einer strengen Niedrigfett-Diät (< 20 % der Energiezufuhr durch Fett) und engem Monitoring entgegengewirkt werden (Cuchel et al. 2014; Vuorio et al. 2014; Yahya et al. 2014).

Die derzeitige „ultima ratio“ Therapie bei HoFH, sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche, ist die LDL-C-Apherese (Daniels et al. 2011; NCCPC 2008; Rader et al. 2003; Reiner et al. 2011). Die vorhandene Datenlage deutet darauf hin, dass die Prognose umso besser ist, je früher mit der LDL-C-Apherese begonnen wird. Daher wird für Kinder der Beginn der LDL-C-Apherese im Alter von fünf, spätestens acht Jahren empfohlen (Cuchel et al. 2014). Bisher existieren keine randomisierten klinischen Studien zur Behandlung mit LDL-C-Apherese an Patienten mit HoFH (NCCPC 2008).

Therapeutische Limitationen und daraus resultierender therapeutischer Bedarf bei HoFH-Patienten

Insbesondere bei HoFH-Patienten, die auf diätetische und medikamentöse Therapie in maximal verträglicher Dosierung nicht ansprechen, oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen oder anderen Lipidsenkern vorliegt, ist die Lipidapherese zur raschen und intensiven Absenkung der LDL-C-Konzentration im Serum und damit zur Vermeidung einer rasch fortschreitenden Atherosklerose indiziert (Schettler et al. 2015; Thompson und Thompson 2006; Thompson et al. 2010). Mit insgesamt 263 Zentren deutschlandweit ist die LDL-C-Apherese jedoch nicht flächendeckend verfügbar und darüber hinaus mit hohem personellem und finanziellem Aufwand verbunden. Sie bedeutet zudem eine große Belastung für die Betroffenen mit Behandlungen von mehr als drei Stunden Dauer alle ein bis zwei Wochen (Thompson und Thompson 2006). Außerdem kann die LDL-C-Apherese die Entwicklung einer Atherosklerose zwar verzögern, nicht aber verhindern (Rader et al. 2003). In Deutschland ist die Lipidapherese zusätzlich an bestimmte Richtlinien gebunden (G-BA 2015). Detaillierte Angaben hierzu sind in Kapitel 3.2.2 des Moduls 3A enthalten.

Die Entwicklung neuer wirksamer und verträglicher Therapien ist daher dringend erforderlich zur erfolgreichen Behandlung von Patienten mit HoFH (Rader et al. 2003).

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

Evolocumab (Repatha®) ist eine neue lipidsenkende Therapie aus der Gruppe der PCSK9-Inhibitoren, die den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit HoFH in höherem Ausmaß decken kann als die vorhandenen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen. Evolocumab (Repatha®) ist der einzige PCSK9-Inhibitor, der in den nächsten Jahren für die Behandlung homozygot familiär erkrankter Patienten zugelassen sein wird. Mit Hilfe von Evolocumab (Repatha®) haben diese speziellen kardiovaskulären

Hochrisikopatienten eine neue effektive Therapiemöglichkeit, um ihr erhebliches residuales Risiko für (weitere) kardiovaskuläre Ereignisse zu senken.

Bei Patienten mit HoFH unter Behandlung mit einer lipidsenkenden Therapie in maximal verträglicher Dosierung

- reduzierte Evolocumab (Repatha®) die LDL-C-Konzentration signifikant um 94 mg/dl (32 %) im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen Behandlung, bei Patienten mit LDL-C-Werten > 300 mg/dl zu Studienbeginn,
- wurde eine signifikante LDL-C-Absenkung bereits nach der ersten Dosis von Evolocumab (Repatha®) erreicht und über 12 Wochen aufrechterhalten,
- reduzierte Evolocumab (Repatha®) die LDL-C-Konzentration bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren um 27 % und damit in vergleichbarer Weise zur Gesamtgruppe,
- reduzierte Evolocumab (Repatha®) die Gesamtcholesterin-, ApoB- und non-HDL-C-Konzentrationen signifikant im Vergleich zu Placebo,
- zeigte Evolocumab (Repatha®) über bis zu 24 Wochen einen anhaltenden Behandlungseffekt mit LDL-C-Senkungen von 20 - 30 % bei Patienten ohne LDL-Apherese und zusätzlichen 15 - 25 % bei Patienten mit LDL-Apherese,
- war das Sicherheitsprofil unter Evolocumab (Repatha®) vergleichbar zu Placebo und unterschied sich nicht zwischen Jugendlichen und der Gesamtpopulation.

Die Verabreichung von Evolocumab (Repatha®) zusätzlich zu einer anderen lipidsenkenden Therapie zeigte ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten mit HoFH im Alter von 12 Jahren und älter (Amgen Inc 2014).

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 HoFH ist eine sehr seltene, erblich bedingte Erkrankung des Lipidstoffwechsels mit einer historisch geschätzten weltweiten Prävalenz von 1:1.000.000 (Goldstein et al. 2001). Für Europa lassen aktuelle Daten auf eine HoFH-Prävalenz zwischen 1:160.000 und 1:500.000 schließen (Cuchel et al. 2014; Vuorio et al. 2014; Wiegman et al. 2015). Die Annahme einer Prävalenz von 1:160.000 – 1:300.000 vorausgesetzt, könnten daher weltweit bis zu 40.000 Menschen von HoFH betroffen sein (EAS 2014).

Die Erkrankung HoFH ist jedoch stark unterdiagnostiziert, wodurch exakte Zahlenwerte zur Prävalenz nur schwer zu ermitteln sind. Prinzipiell kann die Diagnose HoFH basierend auf klinischen Kriterien sowie einer genetischen Testung gestellt werden (Cuchel et al. 2014). Eine genetische Untersuchung führt zu einer sicheren HoFH-Diagnose, eine Therapieentscheidung wird allerdings aufgrund der langfristig sehr stark erhöhten LDL-C-Werte getroffen. Eine Zusammenstellung von Nordestgaard et al. aus 180 Ländern bzw. Gebieten zeigt, dass die Diagnoserate überall gering ist (Nordestgaard et al. 2013). Aufgrund eines bereits in den 90-er Jahren implementierten und staatlich unterstützten genetischen HoFH-Screening-Programms wird die Diagnoserate in den Niederlanden auf > 70 % geschätzt. Sjouke et al. führten auf Basis dieser Datenlage eine Prävalenzbestimmung der HoFH bei 100.000 genetisch getesteten Personen durch. Hier konnte eine Prävalenz von 1:372.000 bis 1:410.000 nachgewiesen werden (Sjouke et al. 2014).

Für die Prävalenz der HoFH in Deutschland liegen die Ergebnisse einer systematischen Befragung von 187 Ärzten aus Apheresezentren und Lipidambulanzen aus dem Jahr 2012 vor. Demnach wurden 2012 in Deutschland 95 HoFH-Patienten behandelt (Walzer et al. 2013). Bei einer deutschen Gesamtpopulation von 80.767.500 Einwohnern in 2013 – auf Grundlage des Zensus 2011 (Statistisches Bundesamt 2015) – bedeutet dies eine Prävalenz der HoFH von 1:850.000. Da ein erweitertes systematisches Screening, wie in den Niederlanden, in Deutschland bisher nicht implementiert ist, ist von einer Unterschätzung der berichteten Prävalenzzahlen auszugehen.

Das Alter bei Diagnose einer HoFH wird mit ca. 10 Jahren angegeben, dies markiert in der Regel auch den Zeitpunkt für den Beginn einer medikamentösen Behandlung (AkdÄ 2012; DGFF (Lipid-Liga) 2014; Goldberg et al. 2011). Bei etwa einem betroffenen Kind pro 250.000 - 1.000.000 Neugeborenen liegen aufgrund eines vollständigen oder nahezu vollständigen Fehlens der LDL-R-Funktion bereits nach der Geburt exzessiv hohe Cholesterin-Plasmakonzentrationen (> 600 mg/dl) vor (Koletzko 2013). Aufgrund der lebenslangen Exposition so hoher Cholesterinkonzentrationen, die sich direkt auf atherosklerotische Gefäßveränderungen auswirken, sterben Patienten mit HoFH ohne lipidsenkende Maßnahmen meist in der 2. Lebensdekade. Selbst bei frühzeitiger Initiierung einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie beträgt die Lebenserwartung der HoFH-Patienten im Durchschnitt nur 40 Jahre (Borberg 2013; Raal et al. 2011). Die Dauer einer lipidsenkenden Therapie bei einem HoFH-Patienten kann daher im Schnitt mit 30 Jahren beziffert werden.

Die Literatur liefert keine hinreichende Information zur Inzidenz der HoFH in Deutschland. Wie bereits erläutert, wird in Deutschland kein systematisches Screening auf FH durchgeführt. Aufgrund der berichteten niedrigen Prävalenz, kann ebenso von einer verhältnismäßig geringen Inzidenz ausgegangen werden (vgl. Tabelle 3-A). Unter der Annahme einer konstanten Prävalenz von 95 Patienten (Walzer et al. 2013) über eine Therapiedauer von 30 Jahren ergeben sich ca. 3 Neuerkrankungen pro Jahr.

Da die HoFH über die Eltern übertragen wird, lässt sich über ca. 680.000 Geburten pro Jahr (2008 bis 2013) eine relative jährliche Inzidenz von ca. 1:227.000 abschätzen (Statistisches Bundesamt 2015).

Tabelle 3-A: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland

Population	Anzahl	Quelle
Bevölkerung in Deutschland insgesamt (Jahresdurchschnitt 2013, Basis Zensus 2011)	80.767.500 Personen	Statistisches Bundesamt 2015
Bevölkerung in Deutschland ≥ 12 Jahre (Jahresdurchschnitt 2013, Basis Zensus 2011)	72.471.000 Personen	Statistisches Bundesamt 2015
HoFH (Prävalenz)	95 Patienten	Walzer et al. 2013
HoFH (Inzidenz / Jahr)	3 Patienten	geschätzt

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

Angaben zur erwarteten Prävalenz oder Inzidenz der HoFH in Deutschland in den kommenden Jahren lassen sich weder aus den vorliegenden epidemiologischen Übersichten noch aus der Fachliteratur verlässlich ableiten.

Es ist anzunehmen, dass ein zunehmendes Bewusstsein für die Erkrankung beim ärztlichen Fachpersonal und in der Bevölkerung zu einem Anstieg der Diagnoserate der HoFH und somit zu einem frühzeitigeren Behandlungsbeginn in Deutschland führen wird. Dies hätte eine Zunahme der Prävalenz zur Folge. Der gleichzeitig in Deutschland zu erwartende Bevölkerungsrückgang könnte sich dagegen leicht gegenläufig auf diesen Parameter auswirken. Insgesamt kann daher keine eindeutige Prognose gegeben werden. Konservativen Schätzungen zufolge könnte ein Trend für eine leichte Zunahme von Prävalenz und Inzidenz der HoFH für die kommenden Jahre vermutet werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®)	85 (95% KI [69; 105])	76 (95% KI [61; 95])
KI: 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.

Evolocumab (Repatha®) ist in der Indikation HoFH für Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre zugelassen (Amgen Europe B.V. 2015). Ausgehend von einer Gesamtpopulation von 80.767.500 Personen (Jahresdurchschnitt 2013 auf Basis des Zensus 2011) und 95 Patienten mit HoFH in Deutschland liegt die Prävalenz bei 1:850.000. Auf Basis des Zensus 2011 lebten 2013 in Deutschland 72.471.000 Personen im Alter ab 12 Jahren (Statistisches Bundesamt 2015). Daraus ergibt sich eine Zielpopulation von 85 HoFH-Patienten. Abzüglich der ca. 11 % Privatversicherten (2013: 8.890.100, GBE 2015), beträgt die Zielpopulation 76 GKV-Patienten. Diese Anzahl ist aufgrund der reduzierten Lebenserwartung von HoFH-Patienten möglicherweise überschätzt.

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 HoFH ab 12 Jahren	nicht quantifizierbar	76

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.

Entsprechend des Zensus des statistischen Bundesamtes leben in Deutschland 80.767.500 Personen. Die Prävalenz der HoFH wird in der Literatur sehr unterschiedlich geschätzt und reicht von 1:160.000 und 1:500.000 (siehe 3.2.3). In einer systematischen Befragung von 187 Ärzten aus Apheresezentren und Lipidambulanzen aus dem Jahr 2012 wurde eine Prävalenz von 95 HoFH-Patienten ermittelt, woraus sich eine Inzidenz von 3 Patienten pro Jahr ableiten lässt. Berücksichtigt man, dass Evolocumab (Repatha®) in der HoFH erst ab 12 Jahren zugelassen ist, ergibt sich eine Gesamtpopulation von 85 Patienten. Der Anteil der GKV-Patienten wird dabei auf 76 geschätzt.

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 HoFH liefern, in Leitliniendatenbanken durchgeführt. Die relevanten Informationen stammen aus den deutschen Leitlinien der AkdÄ.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Informationen zu identifizieren.

Die durch die orientierende Literaturrecherche 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 HoFH
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Die Daten zur Epidemiologie wurden 17.06.2015 auf den Internetseiten der Gesundheitsberichterstattung der Bundes (www.gbe-bund.de) sowie auf der Internetseite des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) recherchiert. Weiterhin wurden ebenfalls per Handrecherche am 22.06.2015 verschiedene Veröffentlichungen zu Prävalenz und Inzidenz der HoFH herangezogen. Dazu wurde die Literaturdatenbank MEDLINE (Suchoberfläche PubMed) mit den Suchbegriffen „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“, „homzygous familial hypercholesterinaemia bzw. hypercholesteremia“ durchgeführt. Ergänzend hierzu wurde eine spezifische Recherche in den einschlägigen Suchmaschinen Google und Google Scholar durchgeführt. Die Recherche wurde nicht systematisch durchgeführt. Treffer wurden online gescreent.

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. Al-Shaikh A. M., Abdullah M. H., Barclay A., Cullen-Dean G. und McCrindle B. W. 2002. *Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia*. *Cardiology in the Young* 12 (2), S. 105–112.
2. Amgen Europe B.V. 2015. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015. Data on File*.
3. Amgen Inc 2014. *Studienbericht zu Studie 20110233 (TESLA). Data on file*.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen: Therapieempfehlungen. Band 39, 3. Auflage*. Triple MPR Group GmbH, Bonn.
5. Bertolini S., Pisciotta L., Rabacchi C. et al. 2013. *Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy*. *Atherosclerosis* 227 (2), S. 342–348.
6. Borberg H. 2013. *The lower the better: Target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies*. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 48 (2), S. 127.
7. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H. N. et al. 2014. *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*. *European heart journal* 35 (32), S. 2146–2157.
8. Daniels S. R., Gidding S. S. und Ferranti S. D. de 2011. *Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. *Journal of clinical lipidology* 5 (3 Suppl), S. S30-7.
9. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF (Lipid-Liga)) 2014. *Erhöhtes Cholesterin bei Kindern und Jugendlichen*. Verfügbar unter: http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=54&Itemid=104, abgerufen am: 09.12.2014.
10. European Atherosclerosis Society (EAS) 2014. *New EAS Consensus Statement on Homozygous FH is published*,

11. Gagné C., Gaudet D. und Bruckert E. 2002. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia*. *Circulation* 105 (21), S. 2469–2475.
12. 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.
13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2015. *Privaten Kranken- und Pflegeversicherung, Versicherte*. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=74946441&nummer=682&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=90235548, abgerufen am: 05.05.2015.
14. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P. et al. 2011. *Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. *Journal of clinical lipidology* 5 (3 Suppl), S. S1-8.
15. Goldstein J. L. und Brown M. S. 1984. *Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol*. *J Lipid Res (Journal of Lipid Research)* 25 (13), S. 1450–1461.
16. Goldstein J. L., Hobbs H. H. und Brown M. S. 2001. *Familial hypercholesterolemia*, in: Scriver C. R. et al. (Hrsg.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, S. 2863–2913.
17. Haitas B., Baker S. G., Meyer T. E., Joffe B. I. und Seftel H. C. 1990. *Natural history and cardiac manifestations of homozygous familial hypercholesterolaemia*. *The Quarterly journal of medicine* 76 (279), S. 731–740.
18. Hoeg J. M., Feuerstein I. M. und Tucker E. E. 1994. *Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia*. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 14 (7), S. 1066–1074.
19. Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M. und Rader D. J. 2011. *Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. *Journal of clinical lipidology* 5 (3 Suppl), S. S9-17.
20. Klose G., Laufs U., Marz W. und Windler E. 2014. *Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment*. *Deutsches Arzteblatt international* 111 (31-32), S. 523–529.
21. Kolansky D. M., Cuchel M., Clark B. J. et al. 2008. *Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia*. *The American Journal of Cardiology* 102 (11), S. 1438–1443.

22. Koletzko B. 2013. *Hyperlipoproteinämien*, in: Rodeck B. und Zimmer K.-P. (Hrsg.), *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Springer Berlin Heidelberg, S. 665-669.
23. Macchiaiolo M., Gagliardi M. G., Toscano A., Guccione P. und Bartuli A. 2012. *Homozygous familial hypercholesterolaemia*. *Lancet* 379 (9823), S. 1330.
24. Naoumova R. P., Thompson G. R. und Soutar A. K. 2004. *Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias*. *Current opinion in lipidology* 15 (4), S. 413–422.
25. National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC) 2008. *Identification and Management of Familial Hypercholesterolaemia (FH)*. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678627>, abgerufen am: 29.01.2014.
26. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Humphries S. E. et al. 2013. *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society*. *European heart journal* 34 (45), S. 3478-90a.
27. Ozmen C. A., Gokalp D., Nazaroglu H. und Pirinccioglu A. G. 2013. *Imaging the Atherosclerosis with 64-Detector Row Computed Tomography in Homozygous Familial Hypercholesterolemia*. *Advances in Computed Tomography* 2 (2), S. 96–101.
28. Raal F. J., Pilcher G. J., Panz V. R. et al. 2011. *Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy*. *Circulation* 124 (20), S. 2202–2207.
29. Raal F. J. und Santos R. D. 2012. *Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment*. *Atherosclerosis* 223 (2), S. 262–268.
30. Rader D. J., Cohen J. und Hobbs H. H. 2003. *Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment*. *The Journal of clinical investigation* 111 (12), S. 1795–1803.
31. 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.
32. Santos R. D., Miname M. H., Martinez, Lilton R C et al. 2008. *Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography*. *Atherosclerosis* 197 (2), S. 910–915.
33. Schettler V. J., Neumann C. L., Peter C. et al. 2015. *Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels*. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11789-015-0073-1.pdf>, abgerufen am: 12.03.2015.

34. Sjouke B., Kusters D. M., Kindt I. et al. 2014. *Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome*. European heart journal 36 (9), S. 560–565.
35. Statistisches Bundesamt 2015. *Bevölkerung: Deutschland*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data.jsessionid=3CB1971233DD3849CD0F181F8F34E335.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1438966143023&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 05.05.2015.
36. Thompsen J. und Thompson P. D. 2006. *A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease*. Atherosclerosis 189 (1), S. 31–38.
37. Thompson G. R., Catapano A. L., Saheb S. et al. 2010. *Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe*. Current opinion in lipidology 21 (6), S. 492–498.
38. Vuorio A., Tikkanen M. J. und Kovanen P. T. 2014. *Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia*. Vascular health and risk management 10 (6), S. 263–270.
39. Walzer S., Travers K., Rieder S., Erazo-Fischer E. und Matusiewicz D. 2013. *Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey*. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR 5 (5), S. 189–192.
40. Wiegman A., Gidding S. S., Watts G. F. et al. 2015. *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment*. European heart journal pii: ehv157, S. Epub ahead of print.
41. Yahya R., Favari E., Bos S. et al. 2014. *Treatment of a compound heterozygous familial hypercholesterolemia patient with lomitapide*. Atherosclerosis 235 (2), S. e263.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

Bei Patienten mit HoFH (Zielpopulation von Evolocumab (Repatha®) in Modulteil C) empfiehlt die AkdÄ-Leitlinie eine lipidsenkende Kombinationstherapie, da diese sich hinsichtlich der Lipidsenkung effektiver als eine Statin-Monotherapie erwiesen hat (AkdÄ 2012). Allerdings führen bei diesem schwer kranken Patientenkollektiv selbst

Kombinationstherapien selten zu einer ausreichenden Senkung der LDL-C-Spiegel in den Zielwertbereich (siehe auch 3.2.2 dieses Moduls).

Die folgenden Tabellen enthalten Wirkstoffe, welche sowohl spezifisch für den homozygoten Genotyp der FH indiziert sind als auch Wirkstoffe, deren Indikationen keine Spezifizierung auf einen Genotyp der FH vornehmen.

Die Struktur der Tabellen folgt dem Aufbau der Therapielogik: Die Basistherapie mit einem Statin in maximaler Dosierung sollte bei diesem Patientenkollektiv das Therapieminimum darstellen, weshalb diese der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT zugrunde gelegt wird. Sie wird in den Tabellen dementsprechend zuerst dargestellt. Das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT werden an zweiter und dritter Position als Ergänzungstherapien dargestellt.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis</i>				
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren [...]. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015) ^{1,2}	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung und Darreichungsform 1-2 x täglich	365	1
Pravastatin (BMS 2015) ^{1,2}	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist."			
Lovastatin (1 A Pharma 2012e) ^{1,2}	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-2 x täglich	365	1
Atorvastatin (Pfizer 2015) ^{1,2}	„[...] ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d) ¹	„Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). [...] wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Zu bewertendes Arzneimittel:				
<i>Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>				

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)
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertipen) (Amgen Europe B.V. 2015)	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ³	Kontinuierlich: Je nach Dosierung: 1 x monatlich oder 1 x alle zwei Wochen ³	12 oder 26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
<i>Kombinierbare Monotherapien</i>				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)	„EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Lomitapid (Aegerion Pharmaceuticals 2015)	„[...] ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Colesevelam (Sanofi 2014) ²	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein	Kontinuierlich: 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)
	keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden."			
Colestyramin (BMS 2014) ^{1, 2}	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-„Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-12 x täglich	365	1
<i>Fixe Kombinationstherapien⁴</i>				
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a) ¹	„[...] ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c) ¹	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) erhalten.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)</i>				
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können [...] durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung [...]“	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich	52	1
<i>Patientengruppen mit bedeutsamen Zusatznutzen</i>				
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertigpen) (Amgen Europe B.V. 2015) ³	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.			Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
<p>C: Cholesterin; HMGCoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low density-lipoprotein</p> <p>1: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-B vollständig dargestellt.</p> <p>2: Der Genotyp wird in der Fachinformation nicht näher spezifiziert. Es wird eine Indikation sowohl für HeFH als auch für HoFH angenommen.</p> <p>3: Der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die monatliche Dosierung ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Dosierung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg muss vorerst mit drei Einzelinjektionen von jeweils 140 mg mit Hilfe eines Fertigpens innerhalb von 30 Minuten erfolgen.</p> <p>4: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.</p>				

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

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf der Fachinformation von Rosuvastatin (AstraZeneca 2015), Fluvastatin (Novartis Pharma 2015), Pravastatin (BMS 2015), Lovastatin (1 A Pharma

2012e), Atorvastatin (Pfizer 2015), Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d), Evolocumab (Repatha®) (Amgen Europe B.V. 2015), Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b), Lomitapid (Aegerion Pharmaceuticals 2015), Colesevelam (Sanofi 2014), Colestyramin (BMS 2014), Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a), Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c).

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

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

Aufgrund der Schwere der Erkrankung wird eine maximal verfügbare/tolerierbarer Statin-Basistherapie angenommen. Da die Toleranzgrenze patientenindividuell ist, wurde die in der jeweiligen Fachinformation des Statins angegebene Maximaldosierung als Berechnungsgrundlage gewählt. Die Betrachtung der Maximaldosierung hat eine Überschätzung des Verbrauchs und der Kosten zur Folge. Die Therapien der ZVT werden als Spanne zwischen Erhaltungs- und Maximaldosierung dargestellt.

Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis

Die Maximaldosis von **Rosuvastatin** beträgt 40 mg einmal täglich. Diese Dosis ist, aufgrund des Nebenwirkungsprofils, nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, sowie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko vorgesehen, die ihr Therapieziel mit 20 mg einmal täglich nicht erreichen. Bei Patienten mit HoFH wird Rosuvastatin zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind gegeben. Es bestehen nur begrenzte Erfahrungen für Kinder mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zwischen acht und 17 Jahren. Die 40 mg Dosierung wird bei Kindern und Jugendlichen jedoch als ungeeignet angesehen (AstraZeneca 2015).

Die Maximaldosis von **Fluvastatin** beträgt 80 mg und kann als Einzeldosis von 80 mg (Retardtablette) abends oder als Kapsel zu 40 mg zweimal täglich (morgens und abends) eingenommen werden. Dosierungsangaben für Kinder und Jugendliche werden nur für die HeFH gemacht. Für die Behandlung von Patienten mit HoFH liegen keine Daten vor (Novartis Pharma 2015).

Die Maximaldosis von **Pravastatin** beträgt 40 mg einmal täglich. Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche werden nur für Kinder und Jugendliche mit HeFH beschrieben. Die Therapie mit Pravastatin bei Patienten mit HoFH wurde nicht untersucht (BMS 2015).

Die Maximaldosis von **Lovastatin** beträgt 80 mg als Einzeldosis oder verteilt auf zwei Einnahmen von 40 mg pro Tag. Die Wirksamkeit von Lovastatin war bei Patienten mit HoFH herabgesetzt. Ein Anstieg der Serum-Transaminasen scheint häufiger aufzutreten.

Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche werden nur für Kinder und Jugendliche mit HeFH beschrieben (1 A Pharma 2012e).

Die Maximaldosis von **Atorvastatin** beträgt einmal täglich 80 mg. Für Patienten mit HoFH liegen nur begrenzt Daten vor. Atorvastatin wird bei HoFH entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder, falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind, in Monotherapie gegeben. Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen, mit höheren Dosen als 20 mg, sind begrenzt (Pfizer 2015).

Die Maximaldosis von **Simvastatin** beträgt 40 mg einmal täglich. Gemäß der Fachinformation ist eine Dosisescalation auf 80 mg Simvastatin bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse möglich, welche das Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreichen und ein erwarteter Nutzen die Risiken überwiegt. Da diese Dosierung im Behandlungsalltag aufgrund starker Nebenwirkungen nicht empfohlen und selten umgesetzt wird, wird von einer Maximaldosis von 40 mg ausgegangen (Rose 2015). Zur Behandlung der HoFH wird Simvastatin begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche werden nur für Kinder und Jugendliche mit HeFH beschrieben (MSD SHARP & DOHME 2015d).

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

In der Behandlung von HoFH-Patienten wird **Evolocumab (Repatha®)** einmal monatlich mit 420 mg dosiert. Eine Dosis titration auf 420 mg alle zwei Wochen kann erwogen werden, sofern mit der monatlichen Dosis kein klinisch relevantes Ansprechen erzielt wird. Patienten, die eine LDL-Apherese erhalten, können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen, angepasst an ihren Apherese-Plan, beginnen. Die Administration erfolgt vorerst mit drei Injektionen mit Hilfe eines Fertipens innerhalb von 30 Minuten, bis der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die Dosierung 420 mg verfügbar ist (Amgen Europe B.V. 2015).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Kombinierbare Monotherapien

Ezetimib wird im Regelfall einmal als eine 10 mg Tablette eingenommen. Bei gleichzeitiger Einnahme eines Statins „sollte entweder die angegebene übliche Anfangsdosis des betreffenden Statins oder die bereits angewandte höhere Statin-Dosis fortgeführt werden.“ Bei einer Kombination mit einem Anionenaustauscher sollte die Einnahme mindestens zwei

Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme des Anionenaustauschers erfolgen. Es liegt kein Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen zwischen sechs und 17 Jahren vor (MSD SHARP & DOHME 2015b).

Lomitapid wird im Regelfall einmal täglich mit einer Tablette von 5 mg eingenommen. Die Maximaldosis beträgt 60 mg täglich. Es liegt kein Nachweis zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern < 18 Jahren vor. Die Einnahme des Arzneimittels von Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen (Aegerion Pharmaceuticals 2015).

Colesevelam wird im Regelfall mit vier bis sechs Tabletten von 625 mg pro Tag in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib, zu den Mahlzeiten eingenommen. Beide Dosierungen können ein oder zwei Mal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Colesevelam kann gleichzeitig oder zeitlich getrennt mit Statinen oder mit Ezetimib verabreicht werden. Es werden keine Angaben zu Patienten mit HoFH gemacht. Für Kinder und Jugendliche im Alter von null bis 17 Jahren liegen bisher noch keine Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor (Sanofi 2014).

Colestyramin wird im Regelfall mit 4.000 mg bis 16.000 mg vor den Hauptmahlzeiten, auf eine oder mehrere Tagesdosen verteilt, eingenommen (BMS 2014). Die tägliche Maximaldosis beträgt 24.000 mg. Die Einnahme von Colestyramin kann auch als Kautablette à 2.000 mg ein bis zwölf Mal täglich erfolgen (Merz Pharmaceuticals 2015). Die Dosierung von Kindern wird nach Körpergewicht berechnet: Körpergewicht (kg) x Erwachsenenendosis (g) / 70 kg = Colestyramin (g). Es werden keine Angaben zu Patienten mit HoFH gemacht (BMS 2014).

Fixe Kombinationstherapien

Die Maximaldosierung des **Kombinationsprodukts Ezetimib und Atorvastatin** beträgt einmal täglich 10 mg / 80 mg. Es liegt keine Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen vor (MSD SHARP & DOHME 2015a).

Die Maximaldosis des **Kombinationsprodukts Ezetimib und Simvastatin** beträgt 10 mg / 40 mg als Einzeldosis abends eingenommen. Gemäß der Fachinformation ist eine Dosisescalation auf 10 mg / 80 mg nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse möglich, wenn das angestrebte Behandlungsziel nicht mit einer niedrigeren Dosierung erreicht wurde und der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Da diese Dosierung im Behandlungsalltag aufgrund starker Nebenwirkungen jedoch nicht empfohlen und selten umgesetzt wird, wird von einer Maximaldosis von 10 mg / 40 mg ausgegangen. Die gleichzeitige Einnahme mit einem Anionenaustauscher sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen. Für Kinder und Jugendliche zwischen null und 17 Jahren sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. Die empfohlene Dosierung liegt bei diesen Patienten zwischen 10 mg / 10 mg und 10 mg / 40 mg pro Tag (MSD SHARP & DOHME 2015c).

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

Die LDL-Apherese-Behandlung der gesetzlich versicherten Patienten erfolgt in Deutschland auf Basis der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ (letzte Änderung am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 06. März 2015). Diese Richtlinie spezifiziert sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung, als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall. Gemäß § 1 Absatz 2 „stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen“ (G-BA 2015b). Die Indikation zur LDL-Apherese besteht bei Patienten mit HoFH per se, da diese Patienten i.d.R. einen derart hohen Ausgangscholesterinwert aufweisen, dass eine LDL-C-Zielwerterreichung mit keiner der bisher verfügbaren medikamentösen Therapien oder Kombinationstherapien möglich ist. Die Dauer der Anwendung ist auf ein Jahr zu beschränken und 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 2015b). Diese Richtlinie wurde allen im Abschnitt 3.3 dargestellten Angaben zur LDL-Apherese zu Grunde gelegt.

Ergänzende Informationen zur LDL-Apherese wurden einer aktuellen Umfrage entnommen. Diese wurde Anfang des Jahres 2015 an fünf deutschen Apherese-Zentren mit insgesamt 202 erfassten Patienten von der Amgen GmbH durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Umfrage belegen eine durchschnittliche Apherese-Frequenz von ca. 3,7 Behandlungen pro Monat (Amgen GmbH 2015a). Auch Angaben aus dem Praxisalltag gehen von einer Behandlungsfrequenz von einmal wöchentlich i.d.R. aus (Hettich und Heigl 2014). Zur Berechnung wird aus diesem Grund von einem wöchentlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Insbesondere bei HoFH-Patienten ist aufgrund des Krankheitsbilds davon auszugehen, dass die Apherese mindestens einmal pro Woche erfolgt.

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

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
Rosuvastatin	AstraZeneca (CRESTOR® 5 mg / 10 mg / 20 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015))	-
Fluvastatin	Novartis Pharma (LOCOL® 20 mg / 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (Novartis Pharma 2015))	1 A Pharma (Fluvastatin – 1 A Pharma® 20 mg / 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (1 A Pharma 2012c, 2012d)), AbZ Pharma (Fluvastatin-CT 20 mg / 40 mg Hartkapseln,

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

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

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
		Wörwag (Atorgamma® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Wörwag Pharma 2012a, 2014))
Simvastatin	Simvastatin (ZOCOR® 5 mg / 10 mg / 20 mg; ZOCOR® FORTE 40 mg; ZOCOR® FORTE XL 80 mg Filmtabletten (MSD SHARP & DOHME 2015d))	<p>1 A Pharma (Simvastatin - 1 A Pharma ® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (1 A Pharma 2012g)),</p> <p>AAA-Pharma (Simvastatin AAA-Pharma 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (AAA-Pharma 2008, 2015a, 2015b, 2015c)),</p> <p>AbZ Pharma (Simvastatin-CT 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten ; Simvastatin AbZ 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg Filmtabletten (AbZ Pharma 2013b, 2015j, 2015k)),</p> <p>Actavis (Simvastatin-Actavis 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Actavis 2014b, 2015)),</p> <p>Aliud Pharma (Simvastatin AL 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Aliud Pharma 2013, 2014e)),</p> <p>Aristo Pharma (Simva-Aristo® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Aristo Pharma 2015b, 2015c, 2015c)),</p> <p>Betapharm (Simvabeta® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Betapharm 2015b, 2015c)),</p> <p>Bluefish Pharma (Simvastatin Bluefish 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Bluefish Pharma 2012)),</p> <p>Dexcel Pharma (Simvastatin Atid® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Dexcel Pharma 2015a, 2015b)),</p> <p>Dolorgiet (Simvastatin real 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (DOLORGIET 2014)),</p> <p>Hennig Arzneimittel (Simva-Hennig® 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Hennig Arzneimittel 2014b)),</p> <p>Heumann Pharma (Simvastatin Heumann 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Heumann Pharma 2014)),</p> <p>Hexal (SimvaHEXAL® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Hexal 2014b)),</p> <p>Hormosan Pharma (Simvastatin-Hormosan® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Hormosan Pharma 2015)),</p> <p>Mibe (Simvalip® 10 mg/20 mg/ 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Mibe 2012, 2015)),</p> <p>MiP Pharma (Simvastatin-saar® 20 mg / 40 mg Filmtabletten (MIP Pharma 2014)),</p> <p>Mylan dura (Simvastatin dura® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Mylan dura 2013, 2015));</p> <p>Ratiopharm (Simvastatin-ratiopharm® 5 mg / 10 mg / 20 mg</p>

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
		<p>/ 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Ratiopharm 2012b, 2014b, 2015f)),</p> <p>Sandoz (Simvastatin Sandoz® 5 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Sandoz 2012)),</p> <p>STADAPharm (Simvastatin STADA® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (STADAPharm 2012a, 2012b)),</p> <p>TAD Pharma (Simva TAD® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg Filmtabletten (TAD Pharma 2015a, 2015b)),</p> <p>Teva Pharmaceutical Industries (Simvastatin-Teva® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Teva Pharmaceutical Industries 2012a, 2012b)),</p> <p>Wörwag Pharma (Simvagama® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Wörwag Pharma 2012b, 2015d)),</p> <p>Synthon (Simvastatin Sandoz 5 mg / 10 mg / 20 mg Filmtabletten (Synthon 2015a, 2015b, 2015c)),</p> <p>KSK-Pharma (Simvastatin KSK 20 mg / 40 mg Filmtabletten (KSK-Pharma 2015a, 2015b)),</p> <p>Q-Pharm (Simvastatin Q-Pharm 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Q-Pharm 2015a, 2015b, 2015c)),</p> <p>Biomo Pharma (Simvastatin corax 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Biomo Pharma 2015a, 2015b, 2015c)),</p> <p>Zentiva Pharma (Bel Simvastatin 10 mg / 40 mg Filmtabletten (Zentiva Pharma 2015a, 2015b)),</p> <p>Axcount Generika (Simvastatin axcount 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg / Filmtabletten (axcount Generika 2015a, 2015b, 2015c, 2015d)),</p> <p>Aurobindo Pharma (Simvastatin Aurobindo 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Aurobindo Pharma 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e)),</p> <p>Docpharm Arzneimittel (Simvadoc® 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Docpharm Arzneimittelvertrieb 2015a, 2015b)),</p> <p>ADL Pharma (Simvadoc 20 mg / 40 mg Filmtabletten (ADL Pharma 2015a, 2015b)),</p> <p>Basics (Simva Basics 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / Filmtabletten (Basics 2015d, 2015e, 2015f, 2015g, 2015h, 2015i))</p>
Colesevelam	Sanofi (Colestigel® 625 mg Filmtabletten (Sanofi 2014))	-
Colestyramin	Bristol-Myers Squibb (Quantalan® zuckerfrei 4 mg	AbZ Pharma (Colestyr-CT Pulver® 4 g Pulver (AbZ Pharma 2014b)),

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
	Pulver (BMS 2014))	Hexal (Colestyramin® Hexal 4 g Pulver (Hexal 2014a)), Merz Pharmaceuticals (Lipocol-Merz® 2 g Kautabletten (Merz Pharmaceuticals 2015)), Ratiopharm (Colestyramin-ratiopharm® 4 g Pulver (Ratiopharm 2014a)), Dr. Felgenträger & Co. – Ökochem. und Pharma GmbH (Vasosan 4 g / 400 g Granulat (Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015a, 2015b, 2015c, 2015d))
Lomitapid	Aegerion Pharmaceuticals Ltd. (Lojuxta 5 mg Hartkapseln (Aegerion Pharmaceuticals 2015))	-
Ezetimib	MSD SHARP & DOHME (EZETROL® 10 mg Tabletten (MSD SHARP & DOHME 2015b))	-
Ezetimib und Atorvastatin	MSD SHARP & DOHME (Atozet® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Filmtabletten (MSD SHARP & DOHME 2015a))	Berlin-Chemie (Tioblis® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Filmtabletten (Berlin-Chemie 2015b))
Ezetimib und Simvastatin	MSD SHARP & DOHME (Inegy® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Filmtabletten (MSD SHARP & DOHME 2015c))	Berlin-Chemie (Goltor® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Tabletten (Berlin-Chemie 2015a))

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis</i>			
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren [...]. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015) ^{1,2}	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung und Darreichungsform 1-2 x täglich	365
Pravastatin (BMS 2015) ^{1,2}	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Lovastatin (I A Pharma 2012e) ^{1,2}	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-2 x täglich	365
Atorvastatin (Pfizer 2015) ^{1,2}	„[...] ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-	Kontinuierlich: 1 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.“		
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d) ¹	„Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). [...] wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Zu bewertendes Arzneimittel:			
<i>Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>			
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertipgen) (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ³	Kontinuierlich: Je nach Dosierung: 1 x monatlich oder 1 x alle zwei Wochen ¹	12 oder 26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
a) <i>Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</i>			
<i>Kombinierbare Monotherapien</i>			
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b))	„EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Lomitapid (Aegerion Pharmaceuticals 2015)	„[...] ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arznei-	Kontinuierlich: 1 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	mitteln mit oder ohne Low Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.“		
Colesevelam (Sanofi 2014) ²	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl- Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“	Kontinuierlich: 1-2 x täglich	365
Colestyramin (BMS 2014) ^{1,2}	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-12 x täglich	365
<i>Fixe Kombinationstherapien⁴</i>			
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME)	„[...] ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwen-	Kontinuierlich: 1 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
2015a) ¹	dung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“		
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c) ¹	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) erhalten.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
<i>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)</i>			
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können [...] durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung [...]“	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich	52
<i>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</i>			
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertipen) (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ³		Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>C: Cholesterin; HMGCoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low density-lipoprotein</p> <p>1: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-B vollständig dargestellt.</p> <p>2: Der Genotyp wird in der Fachinformation nicht näher spezifiziert. Es wird eine Indikation sowohl für HeFH als auch für HoFH angenommen.</p> <p>3: Der AMD für die monatliche Dosierung ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Dosierung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg muss vorerst mit drei Einzelinjektionen von jeweils 140 mg mit Hilfe eines Fertipens innerhalb von 30 Minuten erfolgen.</p> <p>4: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.</p>			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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)
<i>Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis</i>				
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren [...]. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	365	40 mg	Verbrauch: 1 x (2 x 20 mg) x 365 = 14.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“			
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015) ^{1,2}	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	365	80 mg	Verbrauch: 2 x 40 mg x 365 = 29.200 mg oder 1 x 80 mg x 365 = 29.200 mg
Pravastatin (BMS 2015) ^{1,2}	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“	365	40 mg	Verbrauch: 1 x 40 mg x 365 = 14.600 mg
Lovastatin (I A Pharma 2012e) ^{1,2}	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung	365	80 mg	Verbrauch: 1 x(2 x 40 mg) x 365 = 29.200 mg oder 2 x(1 x40 mg) x365 = 29.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	zeigten.“			
Atorvastatin (Pfizer 2015) ^{1,2}	„[...] ist auch zur Senkung von Gesamt und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.“	365	80 mg	Verbrauch: 1 x 80 mg x 365 = 29.200 mg
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d) ¹	„Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). [...] wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	365	40 mg	Verbrauch: 1 x 40 mg x 365 = 14.600 mg
Zu bewertendes Arzneimittel:				
<i>Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>				
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertigpen) (Amgen 2015))	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ³	12 oder 26	3 x 140 mg = 420 mg ¹	Verbrauch: 1 x (3 x 140 mg) x 12 = 5.040 mg oder 1 x (3 x 140 mg) x 26 = 10.920 mg Spanne: 5.040 mg bis 10.920 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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
<i>Kombinierbare Monotherapien</i>				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b))	„EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	365	10 mg	Verbrauch: 1 x 10 mg x 365 = 3.650 mg
Lomitapid (Aegerion Pharmaceuticals 2015)	„[...] ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.“	365	5 mg 10 mg 20 mg 40 mg 60 mg	Verbrauch: 1 x 5 mg x 365 = 1.825 mg oder 1 x 10 mg x 365 = 3.650 mg oder 1 x 20 mg x 365 = 7.300 mg oder 1 x 40 mg x 365 = 14.600 mg 1 x 60 mg x 365 = 21.900 mg Spanne: 1.825 mg bis 21.900 mg
Colesevelam (Sanofi 2014) ²	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl- Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwach-	365	Je nach Applikationshäufigkeit und Wirkstärke: 1250 mg 1875 mg 2500 mg 3750 mg	Verbrauch: 2 x (2 x 625 mg) x 365 = 912.500 mg oder 1 x (4 x 625 mg) x 365 = 912.500 mg oder 2 x (3 x 625 mg) x 365 = 1.368.750 mg oder 1 x (6 x 625 mg) x 365 = 1.368.750 mg Spanne: 912.500 mg bis 1.368.750 mg

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)
	senen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“			
Colestyramin (BMS 2014) ^{1,2}	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	365	2.000 mg – 24.000 mg (2 g – 24 g)	Verbrauch: 2 x 2.000 mg 365 = 1.460.000 mg bis 12 x 2.000 mg 365 = 8.760.000 mg Spanne: 1.460.000 mg bis 8.760.000 mg
<i>Fixe Kombinationstherapien⁴</i>				

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)
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a) ¹	„[...] ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	365	10 mg/80 mg	Verbrauch: 1 x 10 mg/80 mg x 365 = 3.650 mg/29.200 mg
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c) ¹	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) erhalten.“	365	10 mg/40 mg	Verbrauch: 1 x 10 mg/40 mg x 365 = 3.650 mg/14.600 mg
<i>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)</i>				
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können [...] durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung [...]“	52	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</i>				
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertipen) (Amgen 2015))	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ³			Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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)
<p>C: Cholesterin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low density-lipoprotein</p> <p>1: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-B vollständig dargestellt.</p> <p>2: Der Genotyp wird in der Fachinformation nicht näher spezifiziert. Es wird eine Indikation sowohl für HeFH als auch für HoFH angenommen.</p> <p>3: Der AMD für die monatliche Dosierung ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Dosierung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg muss vorerst mit drei Einzelinjektionen von jeweils 140 mg mit Hilfe eines Fertipens innerhalb von 30 Minuten erfolgen.</p> <p>4: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.</p>				

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.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung wird eine maximal tolerierbare Statin-Basistherapie angenommen. Da die Toleranzgrenze patientenindividuell ist, wurde die in der jeweiligen Fachinformation des Statins angegebene Maximaldosierung als Berechnungsgrundlage gewählt. Die Betrachtung der Maximaldosierung hat eine Überschätzung des Verbrauchs und der Kosten zur Folge. Die Therapien der ZVT werden als Spanne zwischen Erhaltungs- und Maximaldosierung dargestellt. Sondergruppen unter den Patienten werden nicht betrachtet (G-BA 2015a). Insofern keine spezifischen Angaben für Patienten mit HoFH in den Fachinformationen gemacht werden, wurden die allgemeinen Dosierungsangaben zur primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie herangezogen. Dosierungsangaben für Kinder und Jugendliche mit HoFH wurden, sofern nicht anders angegeben, denen von Erwachsenen gleichgesetzt. Ergänzungen zu Dosierung oder Warnhinweise bei Kindern und Jugendlichen werden im Folgenden beschrieben.

Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis

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

40 mg ist gemäß den Fachinformationen für Kinder und Jugendliche ungeeignet (AstraZeneca 2015). Bei Kindern zwischen neun und zwölf Jahren liegt die Maximaldosis bei 10 mg täglich und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren bei 20 mg täglich.

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

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

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

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Für **Evolocumab (Repatha®)** werden je nach Dosierung von 5.040 mg (einmal monatlich 420 mg) bis 10.920 mg (alle zwei Wochen 420 mg) benötigt (Amgen Europe B.V. 2015).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Kombinierbare Monotherapien

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

Lomitapid ist gemäß Fachinformation als Dosierung von 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 60 mg einmal täglich einzunehmen. Der Jahresverbrauch entspricht einer Menge von 1.825 mg bis 21.900 mg (Aegerion Pharmaceuticals 2015).

Colesevelam ist gemäß Fachinformation als Dosierung von 2.500 mg einmal täglich (1 x (4 x 625 mg)) oder zwei Mal täglich (2 x (2 x 625 mg)) einzunehmen. Als Dosierung von 3.750 mg ist Colesevelam einmal täglich (1 x (6 x 625 mg)) oder zweimal täglich (2 x (3 x 625 mg)) einzunehmen. Der Jahresverbrauch entspricht einer Menge von 912.500 mg (2 x (2 x 625 mg) oder 1 x (4 x 625 mg)) bis 1.368.750 mg (2 x (3 x 6125 mg) oder 1 x (6 x 625 mg)) (Sanofi 2014).

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

Fixe Kombinationstherapien

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

Das **Kombinationspräparat Ezetimib und Simvastatin** ist als Maximaldosierung mit 10 mg/40 mg abends einmal täglich einzunehmen. Der Jahresverbrauch entspricht einer Menge von 3.650 mg/14.600 mg (1 x 10 mg/40 mg). Für Kinder und Jugendliche (10-17 Jahre) wird eine Anfangsdosis von 10 mg / 10 mg pro Tag empfohlen. Die Maximaldosis beträgt 10 mg / 40 mg pro Tag (MSD SHARP & DOHME 2015c).

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapieresistenten 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
<i>Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis</i>		
Rosuvastatin (CRESTOR®, AstraZeneca), PZN 185442	70,71 € (20 mg Filmtabletten, 30 St), FB: 15,28 €	13,51 €
Rosuvastatin (CRESTOR®, AstraZeneca), PZN 185560	197,89 € (20 mg Filmtabletten, 100 St), FB: 26,93 €	25,16 €
Fluvastatin (FLUVASTATIN®, Actavis), PZN 1120947	15,01 € (80 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 15,01 €	13,24 €
Fluvastatin (FLUVASTATIN®, Actavis), PZN 1120953	17,99 € (80 mg Retard-Tabletten, 50 St), FB: 17,99 €	16,22 €
Fluvastatin (FLUVASTATIN®, Aliud), PZN 6581908	25,87 € (80 mg Retard-Tabletten, 100 St), FB: 25,94 €	24,17 €
Pravastatin (PRAVASTATIN®, Heunet), PZN 6100116	13,40 € (40 mg Tabletten, 20 St), FB: 13,40 €	11,61 €
Pravastatin (PRAVASIN®, Brist.My.Squibb), PZN 715756	61,76 € (40 mg Tabletten, 50 St), FB: 17,53 €	11,74 €
Pravastatin (PRAVASIN®, Brist.My.Squibb), PZN 715762	112,53 € (40 mg Tabletten, 100 St), FB: 24,95 €	15,15 €
Lovastatin (LOVABETA®, betapharm), PZN 437530	15,01 € (40 mg Tabletten, 30 St), FB: 15,01 €	13,24 €
Lovastatin (LOVABETA®, betapharm), PZN 437582	17,99 € (40 mg Tabletten, 50 St), FB: 17,99 €	16,22 €
Lovastatin (LOVASTATIN®, Aliud), PZN 372210	25,87 € (40 mg Tabletten, 100 St), FB: 25,94 €	24,17 €
Atorvastatin (SORTIS®, Pfizer Pharma), PZN 323128	66,50 € (40 mg Filmtabletten, 30 St ⁴), FB: 14,73 €	8,57 €
Atorvastatin (SORTIS®, Pfizer Pharma), PZN 323134	99,96 € (40 mg Filmtabletten, 50 St ⁴), FB: 17,53 €	8,72 €
Atorvastatin (SORTIS®, Pfizer Pharma), PZN 323140	189,92 € (40 mg Filmtabletten, 100 St ⁴), FB: 24,95 €	9,03 €
Simvastatin (ZOCOR®, MSD Sharp&Dohme), PZN 990445	29,77 € (40 mg Filmtabletten, 30 St), FB: 14,48 €	11,22 €
Simvastatin (ZOCOR®, MSD Sharp&Dohme), PZN 990451	42,94 € (40 mg Filmtabletten, 50 St), FB: 17,08 €	12,78 €
Simvastatin (SIMVAHEXAL®, Hexal), PZN 3276990	23,69 € (40 mg Filmtabletten, 98 St), FB: 23,69 €	21,92 €
Simvastatin (ZOCOR®, MSD Sharp&Dohme), PZN 990468	76,37 € (40 mg Filmtabletten, 100 St), FB: 23,97 €	17,03 €

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:		
<i>Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>		
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, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung		
<i>Kombinierbare Monotherapien</i>		
Ezetimib (Ezetrol®, MSD Sharp&Dohme), PZN 3209545	66,82 € (10 mg Tabletten, 30 St)	58,86 €
Ezetimib (Ezetrol®, MSD Sharp&Dohme), PZN 3210086	197,10 € (10 mg Tabletten, 100 St)	174,71 €
Lomitapid (LOJUXTA® Aegerion Pharmaceuticals), PZN 10038771	27.880,71 € (5 mg Tabletten, 28 St)	26.289,94 €
Lomitapid (LOJUXTA® Aegerion Pharmaceuticals), PZN 10038788	27.880,71 € (10 mg Tabletten, 28 St)	26.289,94 €
Lomitapid (LOJUXTA® Aegerion Pharmaceuticals), PZN 10038794	27.880,71 € (20 mg Tabletten, 28 St)	26.289,94 €
Colesevelam (CHOLESTAGEL®, Sanofi-Aventis), PZN 3390728	205,31 € (625 mg Filmtabletten, 180 St)	192,78 €
Colestyramin (LIPOCOL®, Merz Pharma), PZN 6735524	56,82 € (2 g Kautabletten, 102 St)	52,51 €
Colestyramin (QUANTALAN®, Bristol-Myers Squibb), PZN 1274001	40,07 € (4 g zuckerfrei Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 50 St), FB: 40,06 €	35,99 €
Colestyramin (QUANTALAN®, Bristol-Myers Squibb), PZN 1274018	66,41 € (4 g zuckerfrei Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 100 St), FB: 66,41 €	60,26 €
Colestyramin (VASOSAN® P, Felgenträger), PZN 4086688	47,54 € (4 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 400 g), FB: 53,05 €	48,39 €
Colestyramin (VASOSAN® S, Felgenträger), PZN 4086694	47,54 € (4 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 400 g), FB: 53,05 €	48,39 €
<i>Fixe Kombinationstherapien⁶</i>		
Ezetimib Atorvastatin (ATOZET®, MSD)	78,87 € (Ezetimib 10 mg / Atorvastatin 80 mg Filmtabletten, 30 St)	73,34 €

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
Sharp&Dohme), PZN 10538491		
Ezetimib Atorvastatin (ATOZET®, MSD Sharp&Dohme), PZN 10538516	237,30 € (Ezetimib 10 mg / Atorvastatin 80 mg Filmtabletten, 100 St)	223,00 €
Ezetimib Simvastatin (INEGY®, MSD Sharp&Dohme), PZN 761064	75,09 € (Ezetimib 10 mg / Simvastatin 40 mg Tabletten, 30 St)	69,77 €
Ezetimib Simvastatin (INEGY®, MSD Sharp&Dohme), PZN 761093	224,65 € (Ezetimib 10 mg / Simvastatin 40 mg Tabletten, 100 St)	211,05 €
<i>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)</i>		
Kosten pro LDL-Apherese-Sitzung:		
Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese (EBM: 13620, (KBV 2015))		15,30 €
Sachkostenpauschale Apherese ⁵		869,20 € bis 1195,00 €
		Gesamtkosten-Spanne pro LDL-Apheresesitzung : 884,50 € bis 1.210,30 €
<p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low density-lipoprotein; PZN: Pharmazentralnummer</p> <p>1: Preis- und Produktstand der Lauer-Taxe: 01.07.2015 und 15.10.2014 (letzter verfügbarer Preis- und Produktstand von Lomitapid)</p> <p>2: Es wird jeweils nur das günstigste Präparat oder ein Vertreter bei mehreren gleich günstigen Präparaten dargestellt. Eine vollständige Auflistung befindet sich hier: Lauer-Fischer 2014, 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e, 2015f, 2015g, 2015h, 2015i, 2015j, 2015k</p> <p>3: Der AMD für die monatliche Dosierung ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Dosierung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg muss vorerst mit drei Einzelinjektionen von jeweils 140 mg mit Hilfe eines Fertipens innerhalb von 30 Minuten erfolgen.</p> <p>4: Darstellung der nicht-maximalen Wirkstärke, da die Dosierung zweimal 40 mg wirtschaftlicher ist als die Dosierung einmal 80 mg</p> <p>5: Die Sachkostenpauschale wurde an Hand der frei verfügbaren Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen erstellt. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 3-C.</p> <p>6: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.</p>		

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

Die Berechnung der Kosten von Evolocumab (Repatha®) und von der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Der AMD für die monatliche Dosierung (420 mg) ist bei Markteintritt noch nicht verfügbar, daher muss diese Dosierung von Evolocumab (Repatha®) vorerst mit drei Einzelinjektionen von 140 mg innerhalb von 30 Minuten appliziert werden. Sobald das besagte Device auf dem deutschen Markt verfügbar ist (voraussichtlich Ende 2016), wird der Preis der 420 mg-Applikation dem der zweiwöchentlichen Gabe von 140 mg entsprechen und damit deutlich geringer ausfallen. Demzufolge stellen die im Folgenden ausgewiesenen Kosten eine zeitlich begrenzte Sondersituation dar.

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 und 15.10.2014 (letzter verfügbarer Preis- und Produktstand von Lomitapid)). Es werden nur die wirtschaftlichsten Präparate oder bei mehreren gleichpreisigen Präparaten ein Vertreter dieser genannt. Eine vollständige Auflistung der Präparate der Indikation befindet sich hier: (Lauer-Fischer 2014, 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e, 2015f, 2015g, 2015h, 2015i, 2015j, 2015k)

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

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

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

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

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

Die Sachkosten, welche dem die LDL-Apherese durchführenden Arzt entstehen, werden außerhalb der budgetierten Gesamtvergütung bundeslandverschieden mit der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) oder direkt mit der Krankenkasse des Patienten in Form einer Pauschale abgerechnet. Dies erfordert die patientenindividuelle Genehmigung zur Durchführung einer LDL-Apherese durch die KV. Die Pauschalen unterscheiden sich zwischen den KVen je nach LDL-Apherese-Verfahren und Kassenart. Eine Auflistung der frei verfügbaren Kostenpauschale der einzelnen KVen erfolgt in Tabelle 3-C. Welches LDL-Apherese-Verfahren bei homozygoter Hypercholesterinämie nach § 3 Abs. 1 im Einzelfall

Anwendung findet, entscheiden gemäß der ‘Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung’, der behandelnde und der begutachtende Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots. Aus diesem Grund werden die Kosten hier als Spanne dargestellt (G-BA 2015b).

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

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	LDL-Apherese	Anmerkung
KV Berlin (KV Berlin 2015)	946,00 € bis 997,00 €	<ul style="list-style-type: none"> - 946,00 € für Kaskadenfiltration, Membrandifferentialfiltration; - 997,00 € für Immunadsorption, Kaneka / Dextrasulfatadsorption, DALI und H.E.L.P.-Verfahren; - Die Preise gelten für AOK; BKK, IKK, Ersatzkassen.
KV Bremen (KV Bremen 2015)	900,00 € bis 1.195,00 €	<ul style="list-style-type: none"> - 900,00 € für Kaskadenfiltration; - 1.195,00 € für H.E.L.P.-Dialyse
KV Hamburg (KV Hamburg 2015)	869,20 € bis 971,45 €	<ul style="list-style-type: none"> - 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 €	<ul style="list-style-type: none"> - 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 €	<ul style="list-style-type: none"> - 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
<i>Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis</i>				
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren [...]. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	Beurteilung der Nierenfunktion (40 mg Dosis). ¹	2-3 x jährlich	2-3
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015) ^{2,3}	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ¹	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Pravastatin (BMS 2015) ^{2,3}	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ¹	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“			
Lovastatin (1 A Pharma 2012e) ^{2,3}	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten.“	Kontrolle Transaminasenspiegel. ¹	2-3 x jährlich	2-3
Atorvastatin (Pfizer 2015) ^{2,3}	„[...] ist auch zur Senkung von Gesamt und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.“	Leberfunktions-test vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen. ¹	3-4 x jährlich ⁴	3-4
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d) ²	„Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). [...] wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ¹	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
<i>Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>				
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertigpen) (Amgen 2015))	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ⁵	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ¹	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
<i>Kombinierbare Monotherapien</i>				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b))	„EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	Bei Gabe mit einem Statin, sollte eine Überprüfung der Leberfunktion bei Behandlungsbeginn, sowie gemäß den Anweisungen des betreffenden Statins stattfinden. ¹	3-4 x jährlich ⁴	3-4
Lomitapid (Aegerion Pharmaceuticals 2015)	„[...] ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.“	Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung.	1 x jährlich	1
Colesevelam (Sanofi 2014) ³	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adju-	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ¹	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	vante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“			
Colestyramin (BMS 2014) ^{2,3}	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	Regelmäßige Überprüfung der Blutelektrolyte. ¹	2-3 x jährlich ⁴	2-3
<i>Fixe Kombinationstherapien⁶</i>				
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a) ²	„[...] ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhal-	Leberfunktions-tests vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen im ersten Behandlungsjahr. ¹	3 x jährlich ⁴	3

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	ten.“			
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c) ²	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) erhalten.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ¹	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)</i>				
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können [...] durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung [...]“	Angiologische Beurteilung Kardiologische Beurteilung ¹	Angiologische Beurteilung: Einmalig Kardiologische Beurteilung: Einmalig	Angiologische Beurteilung: 1 Kardiologische Beurteilung: 1
<i>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</i>				
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertigpen) (Amgen 2015))	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ⁵			Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
<p>C:Cholesterin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low density-lipoprotein</p> <p>1: Es wird für alle Therapieoptionen davon ausgegangen, dass wie in der Leitlinie der Lipid-Liga vorgegeben vor Beginn der Behandlung und regelmäßig alle 6 bis 12 Monate der Lipidspiegel (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride) bestimmt wird. Aus diesem Grund wird diese Leistung nicht als zusätzliche GKV-Leistung betrachtet (DGFF (Lipid-Liga) 2011).</p> <p>2: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen fassen Informationen gemäß den Fachinformationen des Originalpräparats und der generischen Präparate zusammen. Eine vollständige Auflistung aller Präparate pro Wirkstoff befindet sich in Tabelle 3-B.</p> <p>3: Der Genotyp wird in der Fachinformation nicht näher spezifiziert. Es wird eine Indikation sowohl für HeFH als auch für HoFH angenommen.</p> <p>4: Die Anzahl der zusätzlichen GKV-Leistungen wird, sofern nicht anders in der Fachinformation angegeben, der Anzahl der in der Leitlinie der Lipid-Liga angegebenen Kontrolluntersuchungen gleichgesetzt (DGFF (Lipid-Liga) 2011).</p> <p>5: Der AMD für die monatliche Dosierung ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Dosierung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg muss vorerst mit drei Einzelinjektionen von jeweils 140 mg mit Hilfe eines</p>				

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
Fertigpens innerhalb von 30 Minuten erfolgen. 6: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.				

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

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

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

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

Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis

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

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

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

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

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Kombinierbare Monotherapien

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

Für **Lomitapid** entstehen gemäß der Fachinformation zusätzliche Kosten für die Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung (Aegerion Pharmaceuticals 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 (Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015d).

Fixe Kombinationstherapien

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

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

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

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen für die LDL-Apherese wurden der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung entnommen. Patienten, die eine LDL-Apherese erhalten, müssen vor Therapiebeginn einmalig angiologisch und kardiologisch beurteilt werden (G-BA 2015b; NCCPC 2008).

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) - GOT/AST: 0,25 € (EBM: 32069) - GPT/ALT: 0,25 € (EBM: 32070)	1,25 €
Nierenfunktionstest - Bestimmung der endogenen Kreatininclearance (EBM: 32124)	0,80 €
Kontrolle Transaminasen-Spiegel - GOT/AST: 0,25 € (EBM: 32069) - GPT/ALT: 0,25 € (EBM: 32070)	0,50 €
Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung <u>Fibroscan</u> - Grundpauschale (6-59 Lebensjahr): 20,75 € (EBM: 13211) - Abdominelle Sonographie: 16,13 € (EBM: 33042) <u>Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)</u> - Grundpauschale (6-59 Lebensjahr): 20,75 € (EBM: 13211) - Abdominelle Sonographie: 16,13 € (EBM: 33042) <u>Magnetresonananz-Elastografie (MR-Elastografie)</u> - Grundpauschale (6-59 Lebensjahr): 20,75 € (EBM: 13211) - MRT-Untersuchung Oberbauch: 124,60 € (EBM: 34440)	36,88 € bis 145,35 €
Angiologische Untersuchung	83,82 € bis 84,33 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<ul style="list-style-type: none"> - 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) 	
Kardiologische Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> - Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. Bis zum vollendeten 59. Lebensjahres: 21,26 € (EBM: 13541) - Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres: 21,98 € (EBM: 13542) - Zusatzpauschale Kardiologie 1: 69,75 € (EBM: 13545) 	91,01 € bis 91,73 €
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (KBV 2015), Stand: 3. Quartal 2015	

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

Für alle betrachteten Arzneimitteltherapien können gemäß den Fachinformationen Patienten-individuell weitere GKV-Leistungen erforderlich werden. Ein regelhafter Unterschied zwischen den Alternativen besteht jedoch für die Messung der Nierenfunktion (AstraZeneca 2015), des Transaminasen-Spiegels (1 A Pharma 2012e), der Leberfunktion (MSD SHARP & DOHME 2015b; Pfizer 2015), der Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung (Aegerion Pharmaceuticals 2015) und die Blutelektrolyte (BMS 2014).

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
<i>Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis</i>				
Rosuvastatin	„Erwachsene, Ju-	Beurteilung der	2-3 x 0,80 €	121,60 €

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
(AstraZeneca 2015)	gendliche und Kinder ab 6 Jahren [...]. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	Nierenfunktion (40 mg Dosis). ²	= 1,60 € bis 2,40 € ³	bis 182,40 €
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015) ^{4,5}	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ²	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Pravastatin (BMS 2015) ^{4,5}	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ²	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Lovastatin (1 A Pharma 2012e) ^{4,5}	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen al-	Kontrolle Transaminasenspiegel. ²	2-3 x 0,50 € = 1,00 € bis 1,50 € ³	76,00 € bis 114,00 €

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
	leine eine ungenügende Wirkung zeigen.“			
Atorvastatin (Pfizer 2015) ^{4,5}	„[...] ist auch zur Senkung von Gesamt und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Aphese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.“	Leberfunktionstest vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen. ²	3-4 x 1,25 € = 3,75 € bis 5,00 € ³	285,00 € bis 380,00 €
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d) ⁴	„Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). [...] wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density-lipoprotein]-Aphese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ²	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zu bewertendes Arzneimittel:				
<i>Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>				
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertigpen) (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ⁶	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen. ²	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				

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
<i>Kombinierbare Monotherapien</i>				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)	„EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	Bei Gabe mit einem Statin, sollte eine Überprüfung der Leberfunktion bei Behandlungsbeginn, sowie gemäß den Anweisungen des betreffenden Statins stattfinden. ²	3-4 x 1,25 € = 3,75 € bis 5,00 € ³	285,00 € bis 380,00 €
Lomitapid (Aegerion Pharmaceuticals 2015)	„[...] ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.“	Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung. ²	1 x 36,88 € oder 1 x 145,35 € = 36,88 € bis 145,35 € ¹	2.802,88 € bis 11.046,60 €
Colesevelam (Sanofi 2014) ⁵	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl- Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] kann auch in Kombi-	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen ²	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
	nation mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“			
Colestyramin (BMS 2014) ^{4,5}	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	Regelmäßige Überprüfung der Blutelektrolyte ²	2-3 x 1,25 € = 2,50 € bis 3,75 € ³	190,00 € bis 285,00 €
<i>Fixe Kombinationstherapien⁷</i>				
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a) ⁴	„[...] ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen im ersten Behandlungsjahr ²	3 x 1,25 € = 3,75 € ³	285,00 €
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c) ⁴	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen ²	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
	(wie LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) erhalten.“			
<i>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)</i>				
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können [...] durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung [...]“	Angiologische Beurteilung Kardiologische Beurteilung ²	Angiologische Beurteilung: 1 x 83,82 € bis 84,33 € Kardiologische Beurteilung: 1 x 91,01 € bis 91,73 € Gesamt: 83,82 € bis 91,73 €	6.370,32 € bis 6.971,48 €
<p>C: Cholesterin; HMGCoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low density-lipoprotein</p> <p>1: Für die Basistherapie mit Statinen und die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet, für die jeweilige ZVT wurde mit den entsprechenden Populationszahlen gerechnet (siehe Kapitel 3.2.4)</p> <p>2: Es wird für alle Therapieoptionen davon ausgegangen, dass wie in der Leitlinie der Lipid-Liga vorgegeben vor Beginn der Behandlung und regelmäßig alle sechs 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).</p> <p>3: Die Anzahl der zusätzlichen GKV-Leistungen wird, sofern nicht anders in der Fachinformation angegeben, der Anzahl der in der Leitlinie der Lipid-Liga angegebenen Kontrolluntersuchungen gleichgesetzt (DGFF (Lipid-Liga) 2011).</p> <p>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-B vollständig dargestellt.</p> <p>5: Der Genotyp wird in der Fachinformation nicht näher spezifiziert. Es wird eine Indikation sowohl für HeFH als auch für HoFH angenommen.</p> <p>6: Der AMD für die monatliche Dosierung ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Dosierung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg muss vorerst mit drei Einzelinjektionen von jeweils 140 mg mit Hilfe eines Fertipens innerhalb von 30 Minuten erfolgen.</p> <p>7: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.</p>				

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, 1}
<i>Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis</i>			
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren [...]. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	185,27 € bis 186,07 €	14.080,37 € bis 14.141,17 €
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015) ^{2,3}	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	88,22 €	6.704,76 €
Pravastatin (BMS 2015) ^{2,3}	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“	55,30 €	4.202,61 €
Lovastatin (1 A Pharma 2012e) ^{2,3}	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten.“	177,44 € bis 177,94 €	13.485,52 € bis 13.523,52 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, 1}
Atorvastatin (Pfizer 2015) ^{2,3}	„[...] ist auch zur Senkung von Gesamt und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.“	69,67 € bis 70,92 €	5.294,84 € bis 5.389,84 € ⁵
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d) ²	„Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). [...] wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.“	62,16 €	4.724,12 €
Zu bewertendes Arzneimittel:			
<i>Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>			
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3 Injektionen à 140 mg mittels Fertipen) (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ⁴	12.365,52 € bis 26.791,96 €	939.779,52 € bis 2.036.188,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung			
<i>Kombinierbare Monotherapien</i>			
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)	„EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	641,44 € bis 642,69 €	48.749,55 € bis 48.844,55 €
Lomitapid (Aegerion Pharmaceuticals 2015)	„[...] ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.“	342.745,03 € bis 1.028.269,79 € ⁷	26.048.622,01 € bis 78.148.503,99 € ⁷
Colesevelam (Sanofi 2014)	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl- Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als ad-	1.563,66 € bis 2.345,49 €	118.838,16 € bis 178.257,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, 1}
	juvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“		
Colestyramin (BMS 2014) ²	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	179,12 € bis 1.063,49 €	13.613,39 € bis 80.825,32 €
<i>Fixe Kombinationstherapien⁶</i>			
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a) ²	„[...] ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“	817,70 €	62.145,20 €
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c) ²	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low density-lipoprotein]-Apherese) erhalten.“	770,33 €	58.545,27 €
<i>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)</i>			
LDL-Apherese (G-BA 2015b).	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können [...] durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung [...]“	46.077,82 € bis 63.027,33 €	3.501.914,32 € bis 4.790.077,08 €
<i>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</i>			
Evolocumab (Repatha® 420 mg (3	Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter mit homozy-		Keine Abweichung zwischen der ge-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, 1}
Injektionen à 140 mg mittels Fertipen) (Amgen Europe B.V. 2015))	goter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. ⁴		samt der Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
<p>C: Cholesterin; HMGCoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low density-lipoprotein</p> <p>1: Für die Basistherapie mit Statinen und die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet, für die jeweilige ZVT wurde mit der entsprechenden Populationszahl gerechnet (siehe Kapitel 3.2.4)</p> <p>2: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-B vollständig dargestellt.</p> <p>3: Der Genotyp wird in der Fachinformation nicht näher spezifiziert. Es wird eine Indikation sowohl für HeFH als auch für HoFH angenommen.</p> <p>4: Der AMD für die monatliche Dosierung ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Dosierung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg muss vorerst mit drei Einzelinjektionen von jeweils 140 mg mit Hilfe eines Fertipens innerhalb von 30 Minuten erfolgen.</p> <p>5: Es wurde mit dem wirtschaftlichsten Packungspreis gerechnet. Dieser stellt hier die Wirkstärke 40 mg dar.</p> <p>6: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.</p> <p>7: Die Berechnung beruht auf dem letzten verfügbaren Preis- und Produktstand vom 15.10.2014.</p>			
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

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

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 Kapitel 3.2.3 erläutert, lässt sich aus der Prävalenz der HoFH in Deutschland von 1:850.000 eine GKV-relevante Zielpopulation von 76 HoFH-Patienten ableiten. Da bei diesen Patienten keine der verfügbaren Therapieoptionen ausreicht, um die in den Therapieleitlinien empfohlenen Zielwerte zu erreichen (siehe Kapitel 3.2.2), kommt die gesamte Zielpopulation für eine Ergänzungstherapie mit Evolocumab (Repatha®) infrage. Somit ist ein Versorgungsanteil von 100 % zu erwarten.

Durch ein zunehmendes Bewusstsein für die Erkrankung wird es in Zukunft vermutlich zu einem Anstieg der Diagnoserate kommen, was ebenso eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz zur Folge hätte. Der in Deutschland zu erwartende Bevölkerungsrückgang könnte sich hingegen leicht gegenläufig auswirken. Konservativen Schätzungen zufolge dürften Prävalenz und Inzidenz der HoFH in den kommenden Jahren leicht zunehmen (siehe Kapitel 3.2.3)

Für Evolocumab (Repatha®) werden außer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Medikaments keine weiteren Kontraindikationen beschrieben (Amgen Europe B.V. 2015). Somit ist die Zielpopulation diesbezüglich nicht weiter zu reduzieren. Insbesondere ist Evolocumab (Repatha®) der einzige Vertreter der PCSK9-Inhibitoren-Klasse, der eine Zulassung für dieses schwer zu therapierende Patientenkollektiv erhalten hat. Aus diesem Grund ist ein Marktanteil von 100 % realistisch.

In der klinischen Studie TESLA (20110233) kam es zu keinen UE-bedingten Therapieabbrüchen. Aufgrund der insgesamt sehr guten Verträglichkeit von Evolocumab (Repatha®) dürfte die Abbruchrate unter der Therapie somit zu vernachlässigen sein.

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.

Da ein Versorgungsanteil von 100 % zu erwarten ist, verändern sich die GKV-relevanten Kosten nicht (Tabelle 3-10).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche

Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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

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

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben und Festbeträge wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.07.2015 und 01.05.2014 (Lomitapid)) entnommen (Lauer-Fischer 2014, 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e, 2015f, 2015g, 2015h, 2015i, 2015j, 2015k). Die Preisangaben zu Evolocumab (Repatha®) wurden der IFA-Meldung entnommen (Amgen GmbH 2015b). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf § 130 und § 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen genutzt. Die Recherche erfolgte am 06.08.2015 für die 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 2012a. *Fachinformation Atorvastatin - 1 A Pharma® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
2. 1 A Pharma 2012b. *Fachinformation Atorvastatin - 1 A Pharma® 30 mg Filmtabletten: März 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
3. 1 A Pharma 2012c. *Fachinformation Fluvastatin - 1 A Pharma® 20mg/40mg Hartkapseln: Oktober 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
4. 1 A Pharma 2012d. *Fachinformation Fluvastatin - 1 A Pharma® 80mg Retardkapseln: November 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
5. 1 A Pharma 2012e. *Fachinformation Lovastatin - 1 A Pharma® 10mg/20mg/40mg Tabletten: August 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
6. 1 A Pharma 2012f. *Fachinformation Pravastatin - 1 A Pharma® 10mg/20mg/30mg/40mg Tabletten: August 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
7. 1 A Pharma 2012g. *Fachinformation Simvastatin - 1 A Pharma® 5mg/10mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: April 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
8. AAA-Pharma 2007a. *Fachinformation Pravastatin AAA 10mg Tabletten: April 2007*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/Archiv/Fachinformationen/fachinfo_pravastatin10.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
9. AAA-Pharma 2007b. *Fachinformation Pravastatin AAA 20mg Tabletten: April 2007*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/Archiv/Fachinformationen/fachinfo_pravastatin20.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
10. AAA-Pharma 2007c. *Fachinformation Pravastatin AAA 40mg Tabletten: April 2007*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/Archiv/Fachinformationen/fachinfo_pravastatin40.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

pharma.de/Archiv/Fachinformationen/fachinfo_pravastatin40.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

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

27. AbZ Pharma 2015i. *Fachinformation Pravastatin-CT 10mg/20mg/40mg Tabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
28. AbZ Pharma 2015j. *Fachinformation Simvastatin-CT 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
29. AbZ Pharma 2015k. *Fachinformation Simvastatin-CT 30mg/60mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
30. Actavis 2013. *Fachinformation Fluvastatin-Actavis 80mg Retardtabletten: Februar 2013*. Verfügbar unter: www.de.aurobindo.com, abgerufen am: 07.08.2015.
31. Actavis 2014a. *Fachinformation Fluvastatin-Actavis 20mg/40mg Hartkapseln: April 2014*. Verfügbar unter: www.de.aurobindo.com, abgerufen am: 07.08.2015.
32. Actavis 2014b. *Fachinformation Simvastatin-Actavis 80mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.de.aurobindo.com, abgerufen am: 07.08.2015.
33. Actavis 2015. *Fachinformation Simvastatin-Actavis 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.de.aurobindo.com, abgerufen am: 07.08.2015.
34. ADL Pharma 2015a. *Fachinformation Simvadoc 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
35. ADL Pharma 2015b. *Fachinformation Simvadoc 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
36. Aegerion Pharmaceuticals 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lojuxta 5 mg Hartkapseln: Mai 2015*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf, abgerufen am: 08.05.2015.
37. Aliud Pharma 2014a. *Fachinformation Atorvastatin AL 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.
38. Aliud Pharma 2014b. *Fachinformation Fluvastatin AL 20mg/40mg Hartkapseln: März 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.
39. Aliud Pharma 2014c. *Fachinformation Fluvastatin AL 80mg Retardtabletten: März 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.
40. Aliud Pharma 2014d. *Fachinformation Pravastatin AL 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: April 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.
41. Aliud Pharma 2014e. *Fachinformation Simvastatin AL 5mg/10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.
42. Aliud Pharma 2014f. *Fachinformation Simvastatin AL 80mg Filmtabletten: August 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.
43. Aliud Pharma 2015. *Fachinformation Lovastatin AL 20mg/40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

44. Amgen Europe B.V. 2015. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015. Data on File.*
45. Amgen GmbH 2015a. *Apherese Frequenz. Data on File.*
46. Amgen GmbH 2015b. *IFA-Meldung. data on file.*
47. Aristo Pharma 2015a. *Fachinformation Atorvastatin Aristo® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015.* Verfügbar unter: www.aristo-pharma.de, abgerufen am: 06.08.2015.
48. Aristo Pharma 2015b. *Fachinformation Simva-Aristo® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: März 2015.* Verfügbar unter: www.aristo-pharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
49. Aristo Pharma 2015c. *Fachinformation Simva-Aristo® 30mg/60mg Filmtabletten: März 2015.* Verfügbar unter: www.aristo-pharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
50. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen: Therapieempfehlungen. Band 39, 3. Auflage.* Triple MPR Group GmbH, Bonn.
51. AstraZeneca 2015. *Fachinformation CRESTOR® 5mg/10mg/20mg Filmtabletten: März 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
52. Aurobindo Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 10mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
53. Aurobindo Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 20mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
54. Aurobindo Pharma 2015c. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 40mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
55. Aurobindo Pharma 2015d. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 5mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
56. Aurobindo Pharma 2015e. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 80mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
57. axcount Generika 2015a. *Fachinformation Simvastatin axcount 10mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
58. axcount Generika 2015b. *Fachinformation Simvastatin axcount 20mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
59. axcount Generika 2015c. *Fachinformation Simvastatin axcount 40mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
60. axcount Generika 2015d. *Fachinformation Simvastatin axcount 80mg Filmtabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
61. Basics 2015a. *Fachinformation Prava Basics 10mg Tabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

62. Basics 2015b. *Fachinformation Prava Basics 20mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
63. Basics 2015c. *Fachinformation Prava Basics 40mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
64. Basics 2015d. *Fachinformation Simva Basics 10mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
65. Basics 2015e. *Fachinformation Simva Basics 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
66. Basics 2015f. *Fachinformation Simva Basics 30mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
67. Basics 2015g. *Fachinformation Simva Basics 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
68. Basics 2015h. *Fachinformation Simva Basics 60mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
69. Basics 2015i. *Fachinformation Simva Basics 80mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
70. Berlin-Chemie 2015a. *Fachinformation GOLTOR® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.berlin-chemie.de, abgerufen am: 13.07.2015.
71. Berlin-Chemie 2015b. *Fachinformation Tioblis® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.berlin-chemie.de, abgerufen am: 13.07.2015.
72. Betapharm 2015a. *Fachinformation Lovabeta® 10mg/20mg/40mg Tabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.betapharm.de, abgerufen am: 06.08.2015.
73. Betapharm 2015b. *Fachinformation Simvabeta® 5mg/-10mg/-20mg/-30mg/-40mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.betapharm.de, abgerufen am: 07.08.2015.
74. Betapharm 2015c. *Fachinformation Simvabeta® 80 mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.betapharm.de, abgerufen am: 07.08.2015.
75. Biomo Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin corax 10mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
76. Biomo Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin corax 20mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
77. Biomo Pharma 2015c. *Fachinformation Simvastatin corax 40mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
78. Bluefish Pharma 2012. *Fachinformation Simvastatin Bluefish 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

79. 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.
80. Bristol-Myers Squibb (BMS) 2015. *Fachinformation Pravasin protect® 10mg/20mg/40mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
81. 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.
82. Dexcel Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin Atid® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.dexcel-pharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
83. Dexcel Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin Atid® 80mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.dexcel-pharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
84. Docpharm Arzneimittelvertrieb 2015a. *Fachinformation Simvadoc® 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
85. Docpharm Arzneimittelvertrieb 2015b. *Fachinformation Simvadoc® 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
86. DOLORGIET 2014. *Fachinformation Simvastatin real 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-011. Data on file*.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung: (Richtlinie Methoden*

- vertragsärztliche Versorgung*). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/>, abgerufen am: 13.07.2015.
93. GKV-Spitzenverband 2015. *Thema: Apothekenhonorierung*. Verfügbar unter: www.gkv-spitzenverband.de, abgerufen am: 07.08.2015.
94. Hennig Arzneimittel 2014a. *Fachinformation Atorvastatin Hennig® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
95. Hennig Arzneimittel 2014b. *Fachinformation Simva-Hennig® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
96. Hettich R. und Heigl F. 2014. *Lipidapherese*. *Der Nephrologe* 9 (4), S. 319-331.
97. Heumann Pharma 2014. *Fachinformation Simvastatin Heumann 5mg/10mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
98. Heumann Pharma 2015a. *Fachinformation Atorvastatin Heumann 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
99. Heumann Pharma 2015b. *Fachinformation Pravastatin Heumann 10mg/20mg/40mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
100. Hexal 2012a. *Fachinformation Atorvastatin HEXAL® 10mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
101. Hexal 2012b. *Fachinformation Fluvastatin HEXAL® 20mg/40mg Hartkapseln: Oktober 2012*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
102. Hexal 2012c. *Fachinformation Fluvastatin HEXAL® 80mg Retardtabletten: November 2012*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
103. Hexal 2012d. *Fachinformation LovaHEXAL® 10mg/20mg/40mg Tabletten: September 2012*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
104. Hexal 2013. *Fachinformation Pravastatin HEXAL® 10mg/20mg/30mg/40mg Tabletten: November 2013*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
105. Hexal 2014a. *Fachinformation Colestyramin® 4g Beutel (Pulver zur Herstellung einer Suspension): April 2014*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
106. Hexal 2014b. *Fachinformation SimvaHEXAL® 5mg/10mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: September 2014*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
107. Hormosan Pharma 2015. *Fachinformation Simvastatin-Hormosan® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

108. 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.
109. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2015. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. Verfügbar unter: www.kbv.de, abgerufen am: 10.07.2015.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. KSK-Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin KSK 20mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
118. KSK-Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin KSK 40mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
119. Lauer-Fischer 2014. *Lomitapid - Preis und Produktstand 01.05.2014. Data on file*.

120. Lauer-Fischer 2015a. *Atorvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
121. Lauer-Fischer 2015b. *Colesevelam - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
122. Lauer-Fischer 2015c. *Colestyramin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
123. Lauer-Fischer 2015d. *Ezetimib - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
124. Lauer-Fischer 2015e. *Ezetimib / Atorvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
125. Lauer-Fischer 2015f. *Ezetimib / Simvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
126. Lauer-Fischer 2015g. *Fluvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
127. Lauer-Fischer 2015h. *Lovastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
128. Lauer-Fischer 2015i. *Pravastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
129. Lauer-Fischer 2015j. *Rosuvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
130. Lauer-Fischer 2015k. *Simvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015. Data on file.*
131. Merz Pharmaceuticals 2015. *Fachinformation Lipocol-Merz® 2g Kautabletten: Juni 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
132. Mibe 2012. *Fachinformation Simvalip® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: August 2012.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
133. Mibe 2015. *Fachinformation Simvalip® 80mg Filmtabletten: März 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
134. MIP Pharma 2014. *Fachinformation Simvastatin-saar® 20mg/40mg Filmtabletten: Juli 2014.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
135. MSD SHARP & DOHME 2015a. *Fachinformation Atozet® 10/10mg, 10/20mg, 10/40mg, 10/80mg Filmtabletten: Juni 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
136. MSD SHARP & DOHME 2015b. *Fachinformation Ezetrol® 10mg Tabletten: April 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
137. MSD SHARP & DOHME 2015c. *Fachinformation INEGY® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg Tabletten: Juni 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
138. MSD SHARP & DOHME 2015d. *Fachinformation ZOCOR®/ZOCOR® FORTE 5mg/10mg/20mg (ZOCOR®) 40mg (ZOCOR® FORTE) 80mg (ZOCOR® FORTE XL) Filmtabletten: Juni 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
139. Mylan dura 2012. *Fachinformation Pravastatin dura® 10mg/20mg/40mg Tabletten: September 2012.* Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.

140. Mylan dura 2013. *Fachinformation Simvastatin dura® Mylan dura 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Mai 2013*. Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.
141. Mylan dura 2015. *Fachinformation simvadura® 80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.
142. National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC) 2008. *Identification and Management of Familial Hypercholesterolaemia (FH)*. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678627>, abgerufen am: 29.01.2014.
143. Novartis Pharma 2015. *Fachinformation LOCOL® 20mg/40mg Hartkapseln; 80mg Retardtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
144. Pfizer 2015. *Fachinformation Sortis® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
145. Q-Pharm 2015a. *Fachinformation Simvastatin Q-Pharm 10mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
146. Q-Pharm 2015b. *Fachinformation Simvastatin Q-Pharm 20mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
147. Q-Pharm 2015c. *Fachinformation Simvastatin Q-Pharm 40mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
148. Ratiopharm 2012a. *Fachinformation Fluvastatin-ratiopharm® 20mg/40mg Hartkapseln: August 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
149. Ratiopharm 2012b. *Fachinformation Simvastatin-ratiopharm® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: November 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
150. Ratiopharm 2014a. *Fachinformation Colestyramin-ratiopharm® 4g Beutel (Pulver zur Herstellung einer Suspension): Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
151. Ratiopharm 2014b. *Fachinformation Simvastatin-ratiopharm® Ratiopharm 5mg Filmtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
152. Ratiopharm 2015a. *Fachinformation Atorvastatin-ratiopharm® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
153. Ratiopharm 2015b. *Fachinformation Atorvastatin-ratiopharm® 30mg/60mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
154. Ratiopharm 2015c. *Fachinformation Fluvastatin-ratiopharm® 80mg Retardtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
155. Ratiopharm 2015d. *Fachinformation Lovastatin- ratiopharm® 20mg/40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

156. Ratiopharm 2015e. *Fachinformation Pravastatin-ratiopharm® 10mg/20mg/40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
157. Ratiopharm 2015f. *Fachinformation Simvastatin-ratiopharm® 30mg/60mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
158. Rose O. 2015. *Dyslipidämie, Hyperlipidämie*, in: Rose O. und Friedland K. (Hrsg.), *Angewandte Pharmakotherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 74–85.
159. Sandoz 2011. *Fachinformation Lovastatin Sandoz® 20mg Tabletten: April 2011*. Verfügbar unter: www.sz-produkte.de/pdf/fi/2011_06_20mg_51002883.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
160. Sandoz 2012. *Fachinformation Simvastatin Sandoz® 5mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: April 2012*. Verfügbar unter: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2012_08_alle_51004307_it.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
161. Sandoz 2013. *Fachinformation Pravastatin Sandoz® 20mg/40mg Tabletten: Januar 2013*. Verfügbar unter: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2013_03_fi_20_40mg_51005029_it.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
162. Sandoz 2015. *Fachinformation Pravastatin Sandoz® 40mg Tabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.sz-produkte.de/pdf/fi/2013_03_fi_30mg_51005028_it.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
163. Sanofi 2014. *Fachinformation Colestigel® 625mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
164. STADAPharm 2012a. *Fachinformation Simvastatin STADA® 5mg/10mg/20mg/40mg Filmtabletten: März 2012*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.
165. STADAPharm 2012b. *Fachinformation Simvastatin STADA® 80mg Filmtabletten: Juli 2012*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.
166. STADAPharm 2014a. *Fachinformation Atorvastatin STADA® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.
167. STADAPharm 2014b. *Fachinformation Fluvastatin STADA® 80mg Retardtabletten: März 2014*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.
168. STADAPharm 2014c. *Fachinformation Lovastatin STADA® 10mg/20mg/40mg Tabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.
169. STADAPharm 2014d. *Fachinformation Pravastatin STADA® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.
170. Synthon 2015a. *Fachinformation Simvastatin Sandoz 10mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

171. Synthon 2015b. *Fachinformation Simvastatin Sandoz 20mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
172. Synthon 2015c. *Fachinformation Simvastatin Sandoz 5mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
173. TAD Pharma 2012. *Fachinformation Atoris® 30mg/60mg/80mg Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: www.tad.de, abgerufen am: 07.08.2015.
174. TAD Pharma 2014. *Fachinformation Atoris® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: September 2014*. Verfügbar unter: www.tad.de, abgerufen am: 07.08.2015.
175. TAD Pharma 2015a. *Fachinformation Simva TAD® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.tad.de, abgerufen am: 07.08.2015.
176. TAD Pharma 2015b. *Fachinformation Simva TAD® 30mg/60mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.tad.de, abgerufen am: 07.08.2015.
177. Teva Pharmaceutical Industries 2012a. *Fachinformation Simvastatin-Teva® 80mg Filmtabletten: Juli 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
178. Teva Pharmaceutical Industries 2012b. *Fachinformation Simvastatin-Teva® 5mg/10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Juni 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
179. Teva Pharmaceutical Industries 2015. *Fachinformation Prava-TEVA® 10mg/20mg/40mg Tabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
180. Wörwag Pharma 2012a. *Fachinformation Atorgamma® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: September 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
181. Wörwag Pharma 2012b. *Fachinformation Simvagamma® 5mg/10mg/20mg/40mg Filmtabletten: September 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
182. Wörwag Pharma 2014. *Fachinformation Atorgamma® 80mg Filmtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
183. Wörwag Pharma 2015a. *Fachinformation Pravagamma® 10mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
184. Wörwag Pharma 2015b. *Fachinformation Pravagamma® 20mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
185. Wörwag Pharma 2015c. *Fachinformation Pravagamma® 40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
186. Wörwag Pharma 2015d. *Fachinformation Simvagamma® 80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
187. Zentiva Pharma 2012. *Fachinformation Fluvastatin Winthrop® 20mg/40mg Hartkapseln: September 2012*. Verfügbar unter:

https://www.zentiva.de/Home/Medikamente-und-Produkte/Produkte.htm?ID=28&cmd=getFile&getFile_cid=0900972f8020fd27, abgerufen am: 07.08.2015.

188. Zentiva Pharma 2015a. *Fachinformation Bel Simvastatin 10mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
189. Zentiva Pharma 2015b. *Fachinformation Bel Simvastatin 40mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
190. Zentiva Pharma 2015c. *Fachinformation PravaLich® 10mg/20mg/40mg Tabletten: März 2015*. Verfügbar unter: http://www.zentiva.de/Home/Medikamente-und-Produkte/Produkte.htm?ID=28&cmd=getFile&getFile_cid=0900972f80210629, abgerufen am: 07.08.2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Homozygot familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Die initial empfohlene Dosis beträgt 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apheresepatienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

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 oder alle zwei Wochen erfolgt durch drei Fertigspritzen / Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

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

Jede Fertigspritze / jeder Fertigpen ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

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

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. 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 12 Jahren sind in der Anwendung bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 C 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 bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Assessment Report (EPAR) vom 03.08.2015, der sich auf Anwendungsgebiet C 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 C 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-D 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-D: 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	<p>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)</p> <p>Relevante Inhalte aus der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3: Kontraindikationen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile • Abschnitt 4.8:

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) ¹
		<p>Nebenwirkungen Hautausschlag (häufig), Urtikaria (gelegentlich)</p> <p>Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Mögliche unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag; Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria)</p>
Immunogenität	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	<p>Relevante Inhalte aus der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen In klinischen Studien wurden 0 % der Patienten (0 von 80 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie), die mit mindestens einer Repatha-Dosis behandelt wurden, mit positivem Befund auf die Bildung von bindenden Antikörpern getestet.
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. Hintergrunddaten für relevante Auswirkungen werden zur Signaldetektion verwendet. Studie 20150162: „A multinational observational study to evaluate the	<p>Relevante Inhalte aus der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Fertilität: Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) ¹
	safety of Repatha [®] in Pregnancy“ (Kategorie 3 Pharmakovigilanzaktivität)	<p>zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitäts-Endpunkte bei Expositions-Spiegeln (AUC, Fläche unter der Konzentrationszeitkurve), die bis zu 300 mal höher lagen als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten (siehe Abschnitt 5.3)</p> <p>Schwangerschaft: Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Evolocumab bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Evolocumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.</p> <p>Stillzeit: Nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht; ein Risiko für gestillte Neugeborene und Kinder 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.</p> <p>Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität: Evolocumab ist nicht bei

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)¹
		<p>schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.</p> <p>Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Evolocumab anwenden und beabsichtigen, schwanger zu werden, vermuten, schwanger zu sein oder schwanger sind.</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in der Muttermilch vorgefunden wird.</p> <p>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.</p> <p>Falls Sie während der Evolocumab Behandlung stillen, informieren Sie bitte den behandelnden Arzt.</p>
Einsatz bei Kindern	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz.	<p>Relevante Inhalte aus der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evolocumab bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist in der Anwendung bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. <p>Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche: Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern unter 12

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)¹
		Jahren, die aufgrund homozygoter familiärer Hypercholesterinämie behandelt wurden, nicht untersucht worden.
Einsatz bei älteren Patienten (>75 Jahre)	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Hinweis auf die geringe Datenlage für diese Altersgruppe
Schwere Nierenfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • 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 m²) 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 m²) und dass Evolocumab bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden muss
Schwere Leberfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) ¹
		<p>keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <p>Hinweis bezüglich fehlender Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und dass Evolocumab bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden muss; Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden.</p>
Patienten mit Hepatitis C	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Keine
Patienten mit Diabetes Typ 1	<p>Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgende Studie als Pharmakovigilanzaktivität (Kategorie 3)</p> <p>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“</p>	Keine
Patienten mit HIV	<p>Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgende Studie als Pharmakovigilanzaktivität (Kategorie 3)</p> <p>Studie 20130286: „A double blind, randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy on LDL-C of evolocumab in HIV positive</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) ¹
	patients with hyperlipidemia and mixed dyslipidemia”	
Langzeittherapie (inkl. Auswirkungen von LDL-C < 40 mg/dl oder 1,03 mmol/l)	<p>Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgenden Studien als Pharmakovigilanzaktivitäten (Kategorie 3)</p> <p>Studie 20110110: „A multicenter, controlled, open-label extension (OLE) study to assess the long-term safety and efficacy of evolocumab (AMG 145)“</p> <p>Studie 20120138: „A multicenter, controlled, open-label extension (OLE) study to assess the long-term safety and efficacy of evolocumab (AMG 145)“</p> <p>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“</p> <p>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“</p> <p>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)“</p> <p>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)</p> <p>Studie 20130385: „Double-blind, placebo controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on</p>	<p>Relevante Inhalte aus der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften <p>Die klinische Bedeutung, einschließlich der Langzeitsicherheit, von dauerhaft sehr niedrigen LDL-C Spiegeln (d. h. < 0,65 mmol/l [< 25 mg/dl]) ist noch nicht erwiesen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen bei Patienten mit LDL-C Spiegeln < 0,65 mmol/l und jenen mit höherem LDL-C gibt.</p> <p>Die Langzeit-Anwendung von Repatha zeigte einen dauerhaften Behandlungseffekt, der durch die Senkung von LDL-C bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie nachgewiesen wurde (Amgen Europe B.V. 2015a).</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) ¹
	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)”	
<p>Quelle: (Amgen Ltd. 2015)</p> <p>¹Bei allen vorgeschlagenen Aktivitäten handelt es sich um Routineaktivitäten. Es werden keine Zusatzaktivitäten genannt.</p>		

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.