**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Evolocumab (Repatha®)*

Amgen GmbH

## Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen*

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

Stand: 14.03.2018

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis** ..... **2**
**Abbildungsverzeichnis** ..... **3**
**Abkürzungsverzeichnis** ..... **4**
**3 Modul 3 – allgemeine Informationen** ..... **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ..... 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ..... 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ..... 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..... 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ..... 30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ..... 37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ..... 50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ..... 62
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ..... 69
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ..... 71
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ..... 82
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ..... 82
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ..... 88
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ..... 93
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ..... 97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ..... 106
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ..... 107
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ..... 108
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ..... 110
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ..... 110
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ..... 113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ..... 114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ..... 115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ..... 120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ..... 121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ..... 121

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 3-1: Risikostratifizierung gemäß ESC/EAS-Leitlinie ..... 22

Tabelle 3-2: Adjustierte Hazard Ratios für die Faktoren eines nicht-tödlichen Folgeereignisses (Herzinfarkt bzw. ischämischer Schlaganfall) mittels einfacher Cox-Regression ..... 31

Tabelle 3-3: Empfohlene LDL-C-Zielwerte gemäß ESC/EAS-Leitlinie ..... 33

Tabelle 3-4: Studien zur Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland ..... 38

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten 2014 - 2016 absolut und in Prozent der Gesamtbevölkerung (erwachsene Bevölkerung von 18 bis 100 Jahren, unter der Annahme einer stärkeren Zuwanderung in Deutschland) ..... 48

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ..... 50

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ..... 62

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... 83

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... 86

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... 88

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 91

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... 94

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ..... 95

Tabelle 3-14: 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) ..... 96

Tabelle 3-15: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr ..... 98

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Kombinationstherapien für die Zielpopulation ..... 100

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Kombinationstherapien für die Population mit therapeutisch bedeutsamen Nutzen ..... 102

Tabelle 3-18: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-RMP) ..... 116

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 3-1: Log-lineare Assoziation pro Einheitsänderung zwischen dem LDL-C und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aus Meta-Analysen, Mendelschen Randomisierungsstudien, prospektiven epidemiologischen Kohortenstudien und randomisierten Studien ..... 17

Abbildung 3-2: Darstellung der IMPROVE-IT Studiendaten und der Statinstudien für die Veränderung des LDL-C versus des klinischen Benefits ..... 28

Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Abhängigkeit von Begleitdiagnosen ..... 32

Abbildung 3-4: Anstieg der 4-Jahres-Prävalenz an Patienten mit Hypercholesterinämie der kardiovaskulären Risikokategorie „stark erhöht“ (TC ≥ 240 mg/dl) mit zunehmendem Alter ..... 42

Abbildung 3-5: Dyslipidämie-Prävalenz und Versorgung bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko innerhalb verschiedener Altersgruppen ..... 43

Abbildung 3-6: Lokale Regressionskurve (LOESS), die die Assoziation (mit 95 %-KI) zwischen den erreichten LDL-C-Spiegeln und der Veränderung des PAV bei allen Patienten mit serieller IVUS-Evaluierung darstellt ..... 54

Abbildung 3-7: LDL-C und die atherosklerotische Last – Illustration des Zusammenhangs zwischen LDL-C-Werten und Veränderung des Atheromvolumens anhand der in der Abbildung genannten IVUS-Statin-Studien ..... 55

Abbildung 3-8: Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit der erreichten LDL-C-Zielwerte der TNT-Studie ..... 56

Abbildung 3-9: Verhältnis zwischen der erreichten LDL-C-Konzentration 4 Wochen nach Randomisierung und dem Risiko für den primären (A) oder sekundären (B) kombinierten Wirksamkeitsendpunkt ..... 57

Abbildung 3-10: Definition eines Titrationsbereich zur Statinmaximierung ..... 60

Abbildung 3-11: Herleitung der GKV-Zielpopulation (AWG A) ..... 61

Abbildung 3-12: Herleitung der GKV-Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (AWG A) ..... 68

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| ACC | American College of Cardiology |
| AHA | American Heart Association |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| AMD | Automatischer Minidosierer |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenverordnung |
| AM-RL | Arzneimittel-Richtlinie |
| ApoB | Apolipoprotein B |
| ATP III | Adult Treatment Panel III |
| AUC | Area under the curve (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve) |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BGS98 | Bundesgesundheitssurvey 1998 |
| DDD | Defined Daily Dose |
| dl | Deziliter |
| DLCN | Dutch Lipid Clinics Network |
| DMP | Disease Management Program |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESC/EAS | European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society |
| et al. | Et alii (und andere) |
| EU | Europäische Union |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FH | Familiäre Hypercholesterinämie |
| g | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HDL-C | High-density-Lipoprotein-Cholesterin |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HoFH | Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| HR | Hazard Ratio |
| hsCRP | Hochsensitives C-reaktives Protein |
| ICD | International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten) |
| IgG | Immunglobulin G |
| i.m. | Intramuskulär |
| IU | International Unit |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IVUS | Intravascular Ultrasound (Intravaskulärer Ultraschall) |
| i.v. | Intravenös |
| J. | Jahr(e) |
| KHK | Koronare Herzkrankheiten |
| KI | Konfidenzintervall |
| l | Liter |
| LDL-C | Low-density-Lipoprotein-Cholesterin |
| Lp(a) | Lipoprotein a |
| m | Männlich |
| $m^2$ | Quadratmeter |
| MDK | Medizinischer Dienst der Krankenkassen |
| mg | Milligramm |
| MI | Myokardinfarkt |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mmHg | Millimeter-Quecksilbersäule |
| mmol | Millimol |
| NCEP | National Cholesterol Education Program |
| OLE | Open Label Extension |
| PAV | Prozentuales Atheromvolumen |
| pAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI | Perkutane koronare Intervention |
| PCSK9 | Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 |
| PCSK9i | Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| PEI | Paul-Ehrlich-Institut |
| p.o. | Peroral |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| q.d. | Täglich |
| q.m. | Monatlich |
| q.w. | Wöchentlich |
| q2w | Zweiwöchentlich |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risk Management Plan |
| s.c. | Subkutan |
| SCORE | Systematic Coronary Risk Estimation |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SmPC | Summary of Product Characteristics |
| TAV | Totales Artheromvolumen |
| TC | Total Cholesterol (Gesamtcholesterin) |
| TG | Triglyzeride |
| TIA | Transitorische ischämische Attacke |
| US | United States (Vereinigte Staaten) |
| US-MEDPED | Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (*US-amerikanischer Score*) |
| VLDL | Very-low-density-Lipoprotein |
| w | Weiblich |
| 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 bedeutsamen 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.*

Die Zulassung wurde Evolocumab (Repatha®; 140 mg zweiwöchentlich (q2w) subkutan (s.c.) oder 420 mg monatlich (q.m.) s.c.) in Deutschland zum 17.07.2015 erteilt. Evolocumab wird zusätzlich zu einer diätetischen Therapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie angewendet:

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

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Repatha® wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet (Amgen Europe B.V. 2017).

Das vorliegende Modul 3 A bezieht sich auf erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind und für die Statine infrage kommen.

Für die Behandlung dieses Patientenkollektivs wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Evolocumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung bestimmt (Beratungsanforderung 2015-B-011) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Zusätzlich sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker bei bestehender vaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheiten, zerebrovaskuläre Manifestation, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und bei hohem kardiovaskulären Risiko (> 20 % Risiko in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden) zu beachten (Catapano et al. 2016, Gemeinsamer Bundesausschuss 2017).

### 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 26.03.2015 (Beratungsanforderung 2015-B-011) fand im Zuge der ersten Nutzenbewertung von Evolocumab ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter anderem zur Wahl der ZVT statt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015). Der Niederschrift zum Beratungsgespräch ist Folgendes zu entnehmen:

„Für Evolocumab zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie:

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

ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- **maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung**.

**[**…].“

Weiterhin ist der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu entnehmen, dass als „zweckmäßige Vergleichstherapie […] bevorzugt Therapien herangezogen werden [sollten], deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“ „Die […] eingesetzten Wirkstoffdosierungen sollten patientenindividuell nach ärztlicher Maßgabe anhand der etablierten medizinischen Therapiestandards erfolgen. […]“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Das Ziel einer Therapie von Fettstoffwechselstörungen besteht grundsätzlich in der Senkung der Gesamtmortalität, der Senkung der kardiovaskulären Mortalität, der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Senkung des Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012). Als Erstlinientherapie stellen Statine den Standard in der Versorgung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie dar (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015, Catapano et al. 2016). Der positive Einfluss von Statinen auf die Reduktion des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen ist eindeutig belegt (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Sollte die LDL-C-reduzierende Wirkung durch die Gabe eines Statins unzureichend sein, so wird zunächst die Statindosierung in der Monotherapie gesteigert. Sollte sich weiterhin eine unzureichende Wirkung oder eingeschränkte Verträglichkeit von Statinen zeigen, wird bei einem hohen kardiovaskulären Risiko eine Kombinationsbehandlung mit weiteren Lipidsenkern in Betracht gezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Aus der Formulierung des europäischen Anwendungsgebietes (AWG) von Evolocumab geht jedoch eindeutig hervor, dass Statine nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten ZVT „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ sein können. Begründet ist dies dadurch, dass der Einsatz von Evolocumab erst nach einer Therapie mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis angezeigt ist („[…] die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen“ (Amgen Europe B.V. 2017)). Dies wird auch durch eine Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) vom 07.04.2017 bestätigt, die der Amgen GmbH vorliegt. Darin wird beschrieben, dass „aus Sicht des [PEI] […] die Behandlung mit Repatha® auf jene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie beschränkt [ist], die die […] höchste verträgliche Dosis an Statinen erhalten oder […] die [für] eine Behandlung mit Statinen aufgrund von Unverträglichkeit oder anderer Kontraindikationen nicht in Frage [kommen].“ Weiterhin schreibt das PEI eindeutig: „Patienten, bei denen eine Steigerung der Statin-Dosis eine therapeutische Option darstellt, sind demnach von der Behandlung mit Repatha® ausgeschlossen“ (Paul-Ehrlich-Institut 2017).

Aus diesem Grund können für die genannte ZVT „maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ keine Statine, sondern nur andere Lipidsenker in Betracht gezogen werden.

Andere verfügbare Lipidsenker sind Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate. Ezetimib ist in Kombination mit einem Statin therapiebegleitend zu einer Diät bei Patienten zugelassen, bei denen die Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht (Gemeinsamer Bundesausschuss 2010). Für Ezetimib liegen durch die IMPROVE-IT-Studie Daten für kardiovaskuläre Endpunkte vor (Giugliano et al. 2017). Diese belegen eindeutig den Nutzen von Ezetimib zur Lipidsenkung und Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Im Beschluss des G-BA vom 20.05.2010 zur Nutzenbewertung des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib wurde die Patientenrelevanz von Ezetimib bereits festgestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2010). Weiterhin nennt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seiner aktuellen, vorläufigen Leitliniensynopse für das Disease-Management-Program (DMP) Koronare Herzkrankheit ebenfalls Ezetimib als die gemäß aktueller Leitlinien infrage kommende Zweitlinientherapie zur Lipidsenkung („Ezetimib wird in Second-Line-Therapie empfohlen, wenn die Lipid-Zielwerte mit der höchsten tolerierten Statintherapie nicht erreicht werden.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017)).

Andere Lipidsenker, d.h. Anionenaustauscher und Fibrate, können zwar ebenfalls als lipidsenkende Therapie erwogen werden, wenn Statine kontraindiziert oder unverträglich sind bzw. wenn die erwünschte Zielwerterfüllung nicht (allein) mit einem Statin zu erreichen ist (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012). Ihr eigentlicher Einsatzzweck ist jedoch differenzierter zu betrachten. In der IQWiG-Leitliniensynopse wird beschrieben, dass die „Fibrate […] zur Behandlung einer schweren Hypertriglyceridämie (> 500 mg/dl) in Kombination mit Statinen oder bei einer Statinintoleranz in Monotherapie empfohlen [sind]“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017).

Für Anionenaustauscher wird lediglich der Einsatz bei Statinintoleranz genannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Auch „die Kombinationstherapie von Gallensäurebinder, Fibrat, Nikotinsäure oder Omega-3-Fettsäure mit Statinen […] zur Sekundärprävention einer kardiovaskulären Erkrankung [wird in den Leitlinien z.T.] nicht empfohlen“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017) und daher eher kritisch gesehen. Dies ist auch dem Umstand geschuldet, dass im Gegensatz zu Statinen für Anionenaustauscher und Fibrate keine eindeutigen und konsistenten Belege zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse existieren. Auch die durch QuintilesIMS™ erhobenen Verordnungsdaten der Arzneimittel spiegeln die geringe Bedeutung von Anionenaustauschern und Fibraten wider (Amgen GmbH 2017). Sie werden im Vergleich zu Statinen und Ezetimib nur äußerst selten verordnet. Bei den Anionenaustauschern und Fibraten muss zudem beachtet werden, dass auch der G-BA bislang keinen Beschluss hinsichtlich des patientenrelevanten Nutzens der Anionenaustauscher bzw. Fibrate erlassen hat.

Die gegenwärtige Evidenzlage zeigt, dass als Bestandteil der ZVT „maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ v.a. Ezetimib und nachfolgend ggf. Anionenaustauscher und Fibrate infrage kommen. Statine sind hingegen eindeutig von der vom G-BA festgelegten ZVT auszuschließen und lediglich als Voraussetzung bzw. Erstlinien-/Hintergrundtherapie für die Gabe von Evolocumab zu betrachten.

Aus diesem Grund folgt die Amgen GmbH im vorliegenden AWG A bei der Wahl der ZVT der Festlegung des G-BA und weist auf die obige Diskussion hinsichtlich der relevanten Bestandteile der ZVT hin.

*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.*

Zur Informationsbeschaffung wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2015-B-011 (Protokoll) samt den im Beratungsantrag verwendeten Quellen herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015). Für die Angaben zum AWG A wurden die aktuellen Fassungen der European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)-Leitlinien zur Therapie von Dyslipidämien und zur kardiovaskulären Prävention (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016), die AM-RL Anlage III (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017), die Leitliniensynopse vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017) und das Schreiben des PEI zur Auslegung der Indikation von Evolocumab als weitere Quellen herangezogen (Paul-Ehrlich-Institut 2017).

Das AWG von Evolocumab ist der Fachinformation zu Evolocumab (Repatha®) entnommen (Amgen Europe B.V. 2017).

### 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. 2017. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. (Stand: 02/2017).
2. Amgen GmbH. 2017. IMS® Pharmascope Statin and other. Data on file.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2012. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Bonn, Triple MPR Group GmbH.
4. Catapano A.L., Graham I., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal 37(39): 2999-3058.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib. (Stand 12/2009), Bundesanzeiger. 45: 1090.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-011. (Stand: 07/2015).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Anlage III Übersicht über Verordnungs-einschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. (Stand 06/2017)

8. Giugliano R.P., Wiviott S.D., et al. 2017. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. JAMA Cardiol.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. Leitliniensynopse für das DMP Koronare Herzkrankheit - Berichtsplan. Version 1.0. Stand: 31.05.2017. https://www.iqwig.de/download/V16-03_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Koronare-Herzkrankheit_Berichtsplan_V1-0.pdf
10. Paul-Ehrlich-Institut. 2017. Repatha - Auslegung der Indikation.
11. Piepoli M.F., Hoes A.W., et al. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 252: 207-274.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen 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 wird zusätzlich zu einer diätetischen Therapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Repatha® wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet (Amgen Europe B.V. 2017).

Das AWG A umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen. Patienten, die eine Statinintoleranz aufweisen oder für welche ein Statin kontraindiziert ist, werden in AWG A nicht betrachtet.

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der Höhe des LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen (Ference et al. 2017). Das heißt, dass verschiedene Fettstoffwechselstörungen, darunter Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Aus diesem Grund werden Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zu den Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko gezählt (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012, Catapano et al. 2016).

Das primäre Ziel einer Therapie mit Evolocumab (140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.) ist die langfristige Senkung des LDL-C-Spiegels im Blut, um damit das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und Folgeereignisse in dem genannten Patientenkollektiv zu vermindern. Dabei sollte ein LDL-C-Zielwert unterhalb von 100 mg/dl bei hohem kardiovaskulären Risiko bzw. von 70 mg/dl bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko (alternativ jeweils eine Reduktion des LDL-C um mindestens 50 %) angestrebt werden (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016).

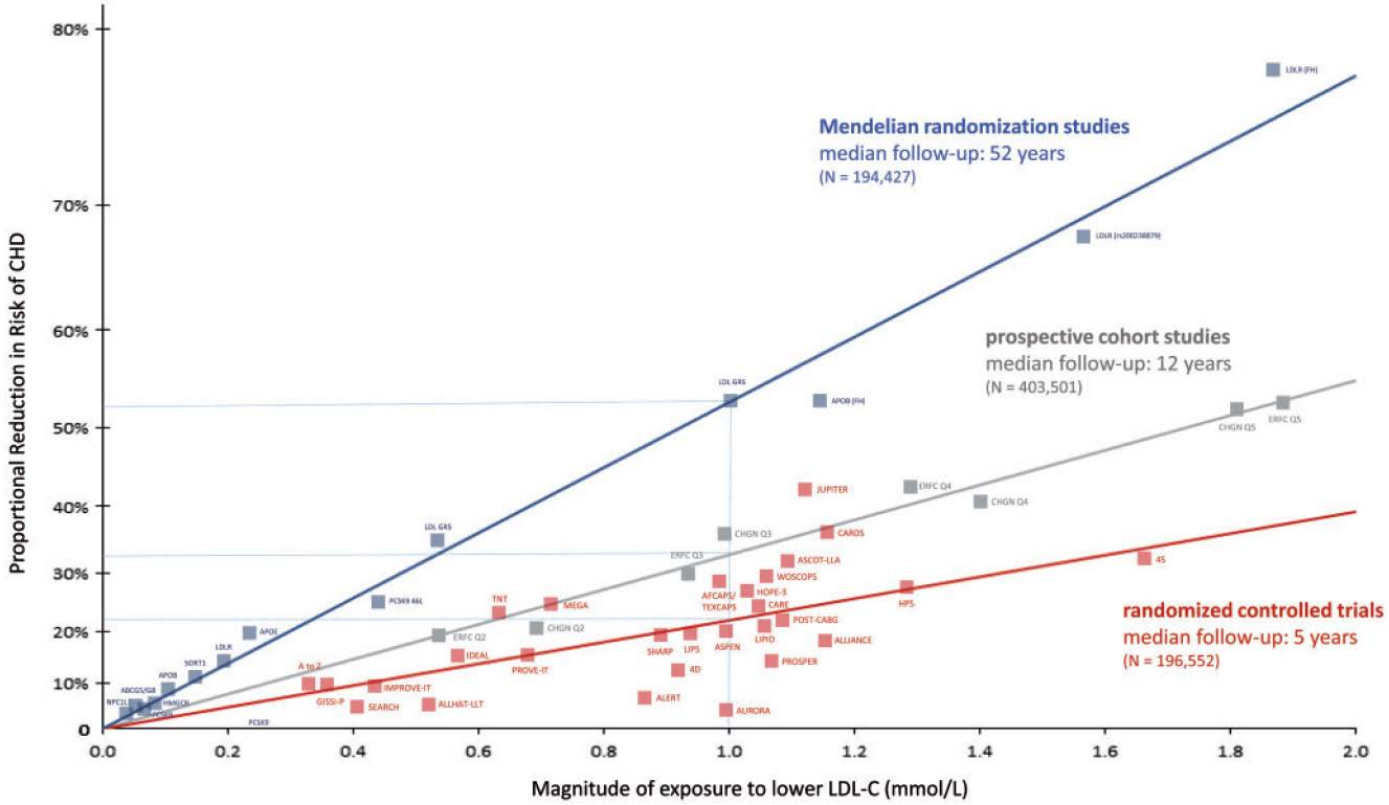
## Zusammenhang zwischen primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und kardiovaskulären Ereignissen

### *Bedeutung der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse*

Seit den 1990er Jahren haben Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine stetig größer werdende Überlebenswahrscheinlichkeit, da die Diagnostik und die therapeutische Versorgung kontinuierlich verbessert wurden (u.a. verbesserte koronare Diagnostik, wie z.B. frühzeitiges Erkennen von non-culprit lesions bzw. Optimierung von Stents, bessere glykämische Kontrolle und damit geringere Restenosierungen, bessere Möglichkeiten der Antikoagulation und der antihypertensiven Therapie, geringere Letalität nach akuten Myokardinfarkten (MI)) (Catapano et al. 2016). Daten des statistischen Bundesamtes zeigen, dass die Mortalität der ischämischen Herzkrankheiten über den Zeitraum von 1990 bis 2014 um 31 % und die der Herzkrankheiten insgesamt um 21 % zurückging (Deutsche Herzstiftung 2016). Trotzdem sind kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit, in Europa und insbesondere in Deutschland weiterhin die Todesursache Nummer eins (Statistisches Bundesamt 2014, World Health Organization 2016). Im Jahr 2015 entfielen in Deutschland 17,6 % (62.474 von 356.616) der durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachten Todesfälle auf atherosklerotische Herzkrankheiten (Statistisches Bundesamt 2014).

Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Allgemeinen wird stark durch den individuellen Lebensstil, Umweltfaktoren und genetische Prädispositionen beeinflusst. Grundsätzlich teilen sich die Risikofaktoren in modifizierbare, also durch Therapien direkt beeinflussbare, und nicht modifizierbare Risikofaktoren auf. Zu den bekannten nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen beispielsweise Diabetes mellitus und Depressionen. Die Fettstoffwechselstörungen sind unter den modifizierbaren Risikofaktoren besonders relevant (Vanuzzo 2011).

Die primären Fettstoffwechselstörungen wie beispielsweise Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie zeichnen sich durch langanhaltend hohe LDL-C-Serumkonzentrationen aus, wodurch die Entstehung einer Atherosklerose bzw. des atherosklerotischen Plaques begünstigt wird. Studien konnten zeigen, dass ein anhaltend hoher Plasma LDL-C-Spiegel dabei kausal mit der Entstehung atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist (Abbildung 3-1) (Goldstein et al. 2015, Ference et al. 2017). Die Atherosklerose ist als chronische arterielle Gefäßkrankheit wiederum eine der Hauptursachen für vaskuläre Erkrankungen und geht v.a. bei polyvaskulärem Gefäßbefall mit einem stark erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher (Bhatt et al. 2010, Herrington et al. 2016). Im Speziellen führt die Atherosklerose zu einem erhöhten Risiko für Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (Myokardinfarkt) oder des Gehirns (Schlaganfall) sowie zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit (KHK) oder der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) (Ross 1999, Libby 2002, National Cholesterol Education Program National Heart 2002, Grundy et al. 2004, Hansson 2005, Rader et al. 2008, Francis et al. 2011, Jüni et al. 2012).




Quelle: (Ference et al. 2017)

Abbildung 3-1: Log-lineare Assoziation pro Einheitsänderung zwischen dem LDL-C und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aus Meta-Analysen, Mendelschen Randomisierungsstudien, prospektiven epidemiologischen Kohortenstudien und randomisierten klinischen Studien

Der zunehmend steilere Anstieg der logarithmischen Assoziation mit zunehmender Länge der Nachbeobachtungszeit impliziert, dass das LDL-C sowohl eine kausale als auch eine kumulative Wirkung auf das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat. Für die Berechnung der prozentualen Risikoreduktion (y-Achse) wurde das 1-Relative Risiko (Odds Ratio in Mendelschen Randomisierungsstudien oder Hazard Ratio (HR) in prospektiven epidemiologischen Studien und randomisierten klinischen Studien) auf der Log-Skala verwendet, anschließend potenziert und in Prozentwerte umgewandelt.

Zu den wichtigsten kardiovaskulären Ereignissen gehören der ischämische Myokardinfarkt und der nicht-hämorrhagische Schlaganfall. Insgesamt wurden im Jahr 2015 219.606 Myokardinfarkte (akut und rezidivierend) und 255.509 Schlaganfälle dokumentiert (Statistisches Bundesamt 2016a). Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse haben oftmals eine dauerhafte Invalidität und Pflegebedürftigkeit der Betroffenen zur Folge und sind daher mit einer Umstellung des Lebensstils, einer starken Einschränkung der Lebensqualität und häufig mit der vollständigen Aufgabe der Erwerbstätigkeit verbunden. Darüber hinaus weisen Überlebende eines kardiovaskulären Ereignisses ein stark erhöhtes Risiko für Folgeereignisse und eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit auf (Mehta et al. 1998, Touze et al. 2005).

Im Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen kann es auch zu akuten Komplikationen, wie z.B. selten auftretenden, aber schwerwiegenden Schlaganfällen, aber auch Spätschäden in Form von Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz kommen (Kawamura et al. 2007). Beim Herzinfarkt ist deshalb eine schnellstmögliche Akutbehandlung zur Wiederherstellung der Durchblutung am Herzen entscheidend für die Prognose. Diese kann medikamentös oder durch eine interventionsbasierte Methode (z.B. perkutane koronare Intervention (PCI) oder koronarer Bypass) erfolgen (Timmis et al. 1998, Ndrepepa et al. 2010, Diodato et al. 2014, Wald et al. 2016). Bei jedem Herzinfarkt besteht die Gefahr einer irreversiblen Schädigung des Myokards bzw. Herzmuskelgewebes, einer möglichen Funktionseinschränkung und letztendlich einer Einschränkung der Pumpfähigkeit (Orlic et al. 2001, Yoon et al. 2005, Buja 2013). So steht prinzipiell die Vermeidung von wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen im Fokus der Behandlung. Patienten, die ein Erstereignis überlebten, zeigen noch nach 7 Jahren ein 2- bis 3-faches Risiko für ein wiederkehrendes Ereignis (Smolina et al. 2012). Wiederkehrende Myokardinfarkte haben, auch aufgrund einer geringeren Ischämietoleranz von vorgeschädigtem Gewebe und daraus resultierenden Komplikationen, eine höhere Letalitätsrate und gehen häufiger in Folgekomplikationen, wie z.B. Herzinsuffizienz oder rhythmogene Instabilität, über (Thune et al. 2011, Kikkert et al. 2014, Stockburger et al. 2016). Die Mehrzahl der Schlaganfälle ist ischämischer Natur, resultiert also aus einer Durchblutungsstörung des Gehirns (Deutsches Ärzteblatt 2003). Trotz des stetigen Rückgangs der Schlaganfall-Mortalität versterben weiterhin ein Viertel bis ein Drittel der betroffenen Menschen innerhalb des ersten Jahres nach einem Schlaganfall (Kolominsky-Rabas et al. 2006, Günster et al. 2011). Zudem erleidet etwa ein Zehntel der Betroffenen innerhalb des ersten Jahres einen weiteren Schlaganfall (van den Bussche et al. 2010, Günster et al. 2011). Stationäre Daten belegen außerdem, dass Schlaganfallpatienten wiederum ein hohes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts aufweisen, was mit einer schlechten Prognose und einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist (Liao et al. 2009, Gattringer et al. 2014). Weiterhin zeigen neueste Daten der American Heart Association (AHA), dass der Schlaganfall einer der primären Gründe für eine langanhaltende Behinderung ist (Lopez et al. 2006, Donnan et al. 2008, Benjamin et al. 2017). Bis zu 70 % der Schlaganfallpatienten leiden unter Langzeitfolgen, die das Leben teils gravierend einschränken. Diese äußern sich auf verschiedenste Weise von meist einseitigen Gesichtslähmungen, Sehstörungen, Sprachstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, motorischen Einschränkungen bis hin zur Bettlägerigkeit (Teasell 1992, Jungbauer et al. 2003, Diederichs et al. 2011).

Herzkreislauf-Erkrankungen und deren Behandlung verursachen jährlich hohe Kosten im Gesundheitssystem. Neben den Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Arzneimittel und Hospitalisierungen kommen weitere finanzielle Aufwendungen für klinische Eingriffe und Rehabilitationsmaßnahmen hinzu (Bundesministerium für Bildung und Forschung 2017). AOK-Auswertungen aus dem Jahr 2008 zufolge errechnen sich aufgrund eines Myokardinfarktes (akut und rezidivierend[1]) 583.827 Arbeitsunfähigkeitstage und durch Schlaganfälle (nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet[2]) 138.774 Arbeitsunfähigkeitstage (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017a, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017b). Weitere Folgeerkrankungen der Atherosklerose sind hier noch nicht berücksichtigt, würden aber bei Berücksichtigung die Höhe des Produktivitätsverlusts dieses Patientenkollektivs noch weiter erhöhen.

Zusammengenommen wird deutlich, dass kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund ihrer Häufigkeit und Schwere die Gesundheitsversorgung nach wie vor vor große Herausforderungen stellen. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und Folgeereignisse würde damit nicht nur eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Bevölkerung hervorrufen, sondern wäre darüber hinaus auch mit einer finanziellen Entlastung des Gesundheitssystems verbunden.

***Abschätzung des kardiovaskulären Risikos auf Basis von Risikoprofilen***

Das kardiovaskuläre Risiko bezeichnet die Wahrscheinlichkeit einer Person, in einem vorgegebenen Zeitraum ein tödliches oder nicht-tödliches atherosklerotisch bedingtes kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Anhand großangelegter prospektiver Beobachtungsstudien wurden wichtige Risikofaktoren identifiziert, die kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigen. Hierzu zählen u.a. hohe Blutcholesterinwerte, Rauchen, Adipositas, erhöhter Blutdruck, Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankungen sowie vor allem eine polyvaskuläre Erkrankung und vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse (Bhatt et al. 2010, Suarez et al. 2010, Bennett et al. 2014, Moran et al. 2014, Herrington et al. 2016, Bohula et al. 2017).

Die Identifikation von modifizierbaren Risikofaktoren und deren gezielter Behandlung hat in den letzten 60 Jahren in den westlichen Industrieländern zu einem Rückgang der Inzidenz und Mortalität der atherosklerotisch bedingten Erkrankungen geführt (Bennett et al. 2014, Moran et al. 2014, Herrington et al. 2016). Aktuelle leitlinienkonforme Behandlungsregime können das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in etwa halbieren (Gaede et al. 2003, Wong et al. 2014). Trotz optimaler Behandlung der modifizierbaren Risikofaktoren wie hohes LDL-C, Bluthochdruck oder Hyperglykämien bleibt jedoch ein Restrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse, das sogenannte residuale Restrisiko (Fruchart et al. 2014).

[1] ICD-10-Codes I21 und I22
[2] ICD-10-Code I64

Die Behandlung von Personen mit einem mindestens hohen kardiovaskulären Risiko oder bereits bestehenden atherosklerotischen Gefäßerkrankungen sollte an das individuelle Risiko für das Auftreten eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls angepasst sein (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Daher empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen die Anwendung von Risikotabellen, mit denen das individuelle Risiko für ein Ereignis innerhalb der nächsten zehn Jahre ermittelt werden kann (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016).

Ein klarer Beleg für ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist eine bereits bestehende klinisch manifeste Atherosklerose bzw. ein kardiovaskuläres Vorereignis, wie z.B. ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine pAVK (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012, Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Diese Patienten gelten als Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko aus dem Bereich der Sekundärprävention, für die in jedem Fall eine aktive Therapie aller modifizierbaren Risikofaktoren indiziert ist, und zwar ohne dass eine weitere systematische Risikobewertung erfolgen muss. Darüber hinaus werden Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie als Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko eingeschätzt, für die eine medikamentöse lipidsenkende Therapie angezeigt ist (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012, Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Auch wenn diese Erkrankungen nicht zwingend zum Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse führen, stellen sie dennoch einen Hauptrisikofaktor dar (Catapano et al. 2016).

Für Patienten ohne klinisch manifestierte kardiovaskuläre Erkrankungen (Primärprävention) ist eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikos mithilfe bestimmter Algorithmen (z.B. European Society of Cardiology (ESC) systemic coronary Risk Estimation (SCORE)) möglich. Die Basis dieser Algorithmen/Scores wurde durch mehrjährige, große Kohorten- bzw. Inzidenzstudien gebildet. Zu nennen sind hier beispielsweise der Framingham Systemic Coronary Risk Estimation Score (Framingham-Score), der auf Daten aus US-amerikanischen Kohortenstudien basiert (Wilson et al. 1998, D'Agostino et al. 2008), das SCORE-Projekt, das mithilfe von Daten aus europäischen Kohortenstudien entwickelt wurde (Conroy 2003), sowie der PROCAM-Algorithmus, der mit Daten aus der Region Münster für die Anwendung in Deutschland validiert wurde (Prospective Cardiovascular Münster Study) (Assmann 2002, Assmann et al. 2007). Diese Score-Systeme haben gemeinsam, dass sie eine Auswahl an Patientencharakteristika und Komorbiditäten als Basis für eine Risikoabschätzung in Betracht ziehen.

Mithilfe des Framingham-Scores kann das 10-Jahres-KHK-Risiko für Patienten ohne vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis (Primärprävention) geschätzt werden. Berücksichtigung finden dabei die Kategorien Alter, LDL-C- oder Gesamtcholesterin-Konzentration, High-density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C)-Wert, Blutdruck, Diabetes und Rauchen (Wilson et al. 1998, D'Agostino et al. 2008). Die deutschen Empfehlungen befürworten die Verwendung von Instrumenten, die auf epidemiologischen Daten des Herkunftslandes des Patienten beruhen.

Für Deutschland sollten daher der PROCAM-Algorithmus und der SCORE-Deutschland herangezogen werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012). Letzterer ist abgeleitet vom europäischen SCORE-Projekt. Wie der Framingham-Score sind auch PROCAM und SCORE-Deutschland ausschließlich für Patienten in der Primärprävention, d.h. ohne manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung, vorgesehen (Keil et al. 2005, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012). Sie schätzen das 10-Jahresrisiko für tödliche (SCORE) und nicht-tödliche (PROCAM) kardiovaskuläre sowie zerebrale ischämische Ereignisse. Dabei werden bei SCORE zur Berechnung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos die Faktoren Alter, Rauchverhalten, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin (Total Cholesterol, TC) zugrunde gelegt (Keil et al. 2005). Bei PROCAM werden zur Berechnung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse die Faktoren Alter, LDL-C-Wert, Rauchverhalten, HDL-C-Wert, systolischer Blutdruck, Herzinfarkt in der Familienanamnese, Diabetes mellitus und Triglyzerid-Wert heran gezogen (Assmann 2002). Insgesamt ergibt sich bei beiden Scores, dass der Behandlungsbedarf umso höher ist, je mehr Risikofaktoren bei einem einzelnen Patienten identifiziert werden (Bohula et al. 2017).

In der ESC/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)-Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien wurden basierend auf der Evidenz aus klinischen Studien vier Risikokategorien definiert (geringes, mäßig erhöhtes, hohes und sehr hohes Risiko) (Catapano et al. 2016). Hierdurch ist es sowohl möglich Patienten mit einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko zu identifizieren und adäquat zu behandeln, als auch zu verhindern, dass das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit moderatem Level weiter ansteigt. Die Risikokategorien werden in Tabelle 3-1 im Detail dargestellt.

Insgesamt wird deutlich, dass Fettstoffwechselstörungen und insbesondere die LDL-C-Konzentration als etablierter und modifizierbarer Risikofaktor eine wesentliche Rolle für die Risikoeinschätzung einnehmen. Erhöhte LDL-C-Werte tragen entscheidend zur Entstehung der Atherosklerose bei. Aufgrund der medikamentösen Beeinflussbarkeit der LDL-C-Konzentration sind lipidsenkende Therapien von zentraler Bedeutung, um das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen zu reduzieren (Lewington et al. 2007, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010, Vanuzzo 2011, Keenan et al. 2013).

Tabelle 3-1: Risikostratifizierung gemäß ESC/EAS-Leitlinie

| **Risikokategorie**[a] | **Kriterien** |
|---|---|
| **Sehr hohes Risiko** | Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung[b] oder<br>Patienten mit Diabetes mellitus und bestehenden Organschäden oder einem Hauptrisikofaktor (Rauchen, Bluthochdruck oder Dyslipidämie) oder<br>Patienten mit schwerer chronischer Nierenerkrankung (GFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) oder<br>SCORE ≥ 10 % |
| **Hohes Risiko** | Patienten mit ausgeprägten Einzelrisikofaktoren[c] oder<br>Patienten mit Diabetes mellitus[d] oder<br>Patienten mit moderater chronischer Nierenerkrankung (GFR < 30 - 59 ml/min/1,73 $m^2$) oder<br>SCORE ≥ 5 % und < 10 % |
| **Mäßig erhöhtes Risiko** | SCORE ≥ 1 % und < 5 % |
| **Geringes Risiko** | SCORE < 1 % |

a: Risikoeinschätzung innerhalb der nächsten 10 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden.
b: Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankungen beinhalten vorherigen MI, akutes Koronarsyndrom, koronare Revaskularisation (perkutane koronare Intervention), Koronararterien-Bypass und andere arterielle Revaskularisationsmaßnahmen, Schlaganfall und TIA sowie pAVK.
c: Zu ausgeprägten Einzelrisikofaktoren zählen insbesondere Cholesterinwerte > 310 mg/dl (z.B. bei familiärer Hypercholesterinämie) oder ein Blutdruck ≥ 180/110 mmHg.
d: Hierunter sind die meisten Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II zu verstehen; einige junge Patienten mit Diabetes mellitus Typ I können auch ein nur geringes oder moderates Risiko aufweisen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (Catapano et al. 2016)

**Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie als Risikofaktoren kardiovaskulärer Ereignisse**

Unter Dyslipidämien werden Fettstoffwechselstörungen verstanden, die durch pathologisch erhöhte Cholesterin-, Triglyzerid- und/oder Apolipoprotein-Konzentrationen im Blut gekennzeichnet sind und sowohl primäre als auch sekundäre Ursachen haben können. Den sogenannten primären Fettstoffwechselstörungen liegt ein hereditärer Stoffwechseldefekt zugrunde, weshalb meistens lediglich eine lipidsenkende, symptomatische Therapie möglich ist, da keine ursächliche Therapie zur Verfügung steht. Sekundäre Formen entstehen hingegen nicht aufgrund eines Gendefektes, sondern durch das Vorliegen anderer Grunderkrankungen (z.B. Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, metabolisches Syndrom etc.). Deshalb können sekundäre Fettstoffwechselstörungen häufig durch die Behandlung der verursachenden Grunderkrankung kuriert werden. Eine Abgrenzung von primären zu sekundären Fettstoffwechselstörungen kann zum Teil allerdings schwierig sein, da oftmals Mischformen vorliegen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012, Parhofer 2016).

Die klinische Einteilung von Fettstoffwechselstörungen erfolgt anhand der Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen in die Hypercholesterinämie, die gemischte Dyslipidämie, die Hypertriglyzeridämie und eine isolierte HDL-C-Senkung (Parhofer 2016). Dabei ist das Cholesterin von besonderer Bedeutung. Cholesterin ist ein lebenswichtiges Sterin und zentraler Bestandteil der Zellmembranen im menschlichen Organismus. Im Blut liegt Cholesterin in Form von Lipoproteinen vor, bei denen es sich um Komplexe aus Lipiden und verschiedenen Apolipoproteinen handelt. Lipoproteine werden gemäß ihrer Dichte in fünf Gruppen unterteilt:

- Chylomikronen
- Very-low-density-Lipoprotein (VLDL)
- Low-density-Lipoprotein (LDL)
- Lipoprotein a (Lp(a))
- HDL

Circa 60 bis 70 % des Gesamtcholesterins werden im Körper in Form von LDL-C-Komplexen gespeichert, die frei zirkulieren (Rader et al. 2003, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012, Wadhera et al. 2016). Damit bilden die LDL-C-Komplexe im gesunden Körper bereits den größten Anteil am Gesamtcholesterin. Die Störung des natürlichen Gleichgewichts, das zwischen den Lipoproteinen herrscht, kann sich negativ auf den Körper auswirken. Ein konstant erhöhter LDL-C-Spiegel begünstigt die Entwicklung von Atherosklerose und dadurch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Für TC und LDL-C konnte in einer Reihe von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und Meta-Analysen gezeigt werden, dass eine Reduktion der TC- und LDL-C-Level zu einer konsistenten Reduktion des kardiovaskulären Risikos führen kann (Catapano et al. 2016). Diese Studien konnten weiterhin zeigen, dass die absolute Risikoreduktion höher ausfällt, je höher der initiale LDL-C-Wert des Patienten ist. Die relative Risikoreduktion verbleibt jedoch zu jedem LDL-C-Niveau konstant (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2012, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015, Sabatine et al. 2017). Der Zusammenhang zwischen der Lipoprotein-Senkung und der darauffolgenden Reduktion des kardiovaskulären Risikos konnte bislang für keine anderen Lipoproteine als dem LDL-C eindeutig gezeigt werden (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005, Vanuzzo 2011, Catapano et al. 2016). Dies verdeutlicht das enorme therapeutische Potenzial, das von der Behandlung des LDL-C hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ausgeht.

***Primäre Hypercholesterinämien***

Primäre Hypercholesterinämien sind durch hereditäre Defekte oder Mutationen von Apoproteinen, Enzymen, Rezeptoren oder Transportproteinen bedingt. Dies führt zu einer starken, chronischen, pathologischen Erhöhung der Gesamtcholesterin-Werte im Blut, die sich bereits im Kindesalter manifestieren kann. Krankhaft erhöhte Gesamtcholesterin-Werte können atherosklerotische Veränderungen der Gefäße zur Folge haben, die maßgeblich vom LDL-C bestimmt sind. Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bilden daher eine Gruppe mit ganz besonderem Behandlungsbedarf. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Einstufung der internationalen Leitlinien als Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wider (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012, Catapano et al. 2016). Aufgrund der Tatsache, dass die Störung des Fettstoffwechsels genetisch bedingt ist, kann keine ursächliche Therapie initiiert werden. Im Fokus steht demzufolge die langfristige und größtmögliche medikamentöse Senkung des LDL-C-Wertes. Aktuelle Leitlinien empfehlen darüber hinaus, eine Umstellung des Lebensstils, die u.a. eine Ernährungsumstellung, regelmäßige Bewegung und das Aufgeben des Rauchens umfasst (Catapano et al. 2016). Insgesamt soll so, unter Berücksichtigung aller modifizierbaren Faktoren, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Folgeerkrankungen durch die LDL-C-Senkung minimiert werden.

Bei primären Hypercholesterinämien, die durch genetische Ursachen und nicht durch andere (sekundäre) Faktoren, wie beispielsweise eine Hypothyreose, entstehen, wird zwischen der nicht-familiären und der familiären Manifestation unterschieden.

*Nicht-familiäre Hypercholesterinämie*

Bei der nicht-familiären Hypercholesterinämie handelt es sich um die häufigste Form der primären Hypercholesterinämie, die sich auf komplexe Interaktionen zwischen mehreren genetischen Faktoren zurückführen lässt. Hinzu kommen möglicherweise exogene, z.T. auch ernährungsbedingte Einflüsse. Isolierte genetische Veränderungen sind bei diesem Krankheitsbild selten und führen lediglich zu einer moderaten Erhöhung der LDL-C-Konzentration. Sind darüber hinaus sogenannte Manifestationsfaktoren vorhanden, kann dies zu LDL-C-Werten von ≥ 190 mg/dl führen (National Cholesterol Education Program National Heart 2002, Richter 2003). Zu den exogenen Faktoren zählen fett- und kalorienreiche Ernährung, Übergewicht, Bewegungsmangel, Begleitdiagnosen wie Diabetes mellitus (Typ I und Typ II), Niereninsuffizienz, Hypothyreose oder auch bestimmte Komponenten einer bestehenden Begleitmedikation.

*Familiäre Hypercholesterinämie*

Die familiäre Hypercholesterinämie wird unterteilt in eine heterozygote und eine homozygote Form, wobei lediglich die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie Bestandteil dieses AWG A ist. Bei der primären familiären Hypercholesterinämie handelt es sich fast ausschließlich um eine monogene, hereditär verursachte Lipidstoffwechselstörung, die meist durch ein autosomal dominantes Vererbungsmuster gekennzeichnet ist und zu stark erhöhten LDL-C-Konzentrationen führen kann (Goldstein et al. 1973, Rader et al. 2003, Austin et al. 2004, Graham et al. 2007, Goldberg et al. 2011, Hopkins et al. 2011).

Die erhöhten LDL-C-Werte liegen bereits von Geburt an vor und führen in der Regel zu einer frühzeitigen Manifestierung der Atherosklerose (vor dem 55. Lebensjahr) und in der Folge zu kardiovaskulären Erkrankungen (Brown et al. 1985, National Collaborating Centre for Primary Care 2008, Nordestgaard et al. 2013). Unter Patienten mit primärer Hypercholesterinämie weisen familiäre Hypercholesterinämie-Patienten in der Primärprävention meist das höchste Risiko für atherosklerotische Gefäßveränderungen und somit auch für kardiovaskuläre Ereignisse auf (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012). Da heterozygote Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie ein ca. 20-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK aufweisen, sind sie als Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einzustufen (Goldberg et al. 2011, Hopkins et al. 2011, Youngblom et al. 2014).

Klinisch manifestiert sich die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie aufgrund mangelnder Aufnahme des LDL-C aus dem Blut in erster Linie in der extrem erhöhten LDL-C-Serumkonzentration (Goldberg et al. 2011, Hopkins et al. 2011). Als Folge treten kardiale Ereignisse in der Regel bereits in der vierten oder fünften Lebensdekade auf (Goldstein et al. 1987), wobei etwa 20 % aller kardialen Ereignisse bei Patienten im Alter unter 45 Jahre dem Krankheitsbild der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie zugeschrieben werden (Hopkins et al. 2011).

***Gemischte Dyslipidämie***

Die gemischte Dyslipidämie zeichnet sich durch eine kombinierte Erhöhung verschiedener Lipoproteine aus und wird in der Regel als atherogene Dyslipidämie beschrieben (Schwandt et al. 2007). Bei der gemischten Dyslipidämie sind erhöhte LDL-C-Serumspiegel bei ebenfalls erhöhten Triglyzerid (TG)- und Apolipoprotein B (ApoB)- und oft gleichzeitig verringerten HDL-C-Konzentrationen charakteristisch (Fruchart et al. 2008). Das hohe kardiovaskuläre Risiko des dyslipidämischen Profils (hohe TG- und LDL-C-Werte sowie niedriges HDL-C) wurde unter anderem im European Atherosclerosis Society Consensus Panel hervorgehoben (Chapman et al. 2011). Miller et al. berichten im Rahmen der PROVE IT-TIMI 22-Studie (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22), dass Patienten mit kombinierter Erhöhung von LDL-C und TG ein noch höheres Risiko für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis aufweisen (Miller et al. 2008), als dies vergleichsweise bei solitärer Erhöhung des LDL-C der Fall ist.

In weiteren prospektiven Studien und Meta-Analysen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und bestehender gemischter Dyslipidämie unter den Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko das größte residuale Risiko aufweisen (Grundy et al. 1999, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005, Deedwania et al. 2006, Shepherd et al. 2006).

Die Pathophysiologie der gemischten Dyslipidämie ist bei fehlenden genetischen Ursachen, komplex und noch nicht hinreichend geklärt. Ein fortschreitender Diabetes mellitus Typ II steht im Zusammenhang mit einer gemischten Dyslipidämie. Die Insulinresistenz-bedingte veränderte Lipolyse scheint ein maßgeblicher Faktor für die Entwicklung dieser Lipidstoffwechselstörung zu sein (Bluher et al. 2006, Wu et al. 2014).

Hierbei kommt es über eine verminderte Clearance sowie eine erhöhte Produktion TG-reicher Lipoproteine und VLDL-Partikel zu einem Anstieg der TG-Plasmakonzentration (Adiels et al. 2008). Obwohl die Behandlung der Hypertriglyzeridämie bei der gemischten diabetischen Dyslipidämie eine wichtige Rolle spielt, gilt die Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels als primäres Behandlungsziel. Dies ist dadurch bedingt, dass LDL-C unter allen Lipoproteinen, inklusive Lp(a), die höchste Atherogenität aufweist (Wilson et al. 1998).

***Basisdiagnostik***

Die Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen besteht aus einer eingehenden Eigen- und Familienanamnese. Zudem ist eine körperliche Untersuchung erforderlich, bei der bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, Anzeichen für sekundäre Ursachen (z.B. sekundäre Dyslipidämie) sowie äußere Hinweise auf das Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung (z.B. Sehnenxanthomen, Xanthelasmen und Arcus senilis) abgeklärt werden. Weiterhin werden die Lipidparameter (TC, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride) im Nüchternblut labordiagnostisch bestimmt (Jellinger et al. 2017). Diagnostik und Risikoevaluation (siehe Tabelle 3-1) bilden die Voraussetzungen für die Indikationsstellung einer lipidsenkenden Therapie (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012).

***Rolle von LDL-C in der Ausprägung der Atherosklerose***

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung, die sich durch das Vorhandensein verschiedener Risikofaktoren über einen langen Zeitraum hinweg manifestiert hat. Atherosklerotische Gefäßveränderungen können prinzipiell in jeder Arterie des Körpers entstehen. Da es sich um ein Krankheitsgeschehen handelt, das das gesamte Gefäßsystem betreffen kann, kann eine Plaquelast in einem Gebiet (z. B. den Karotiden) ein Indiz für eine atherosklerotische Veränderung in anderen Gefäßen (z. B. den Herzkranzgefäßen) sein (Bentzon et al. 2014). Ihre Entstehung basiert auf einer chronischen Exposition gegenüber LDL-C, und verläuft lange asymptomatisch. Insbesondere bei Patienten mit monogener Manifestation der Hypercholesterinämie liegt genetisch bedingt meist bereits in der Kindheit ein hoher LDL-C-Spiegel vor (Brown et al. 1985, National Cholesterol Education Program National Heart 2002). Durch eine frühzeitige medikamentöse Therapie der hohen LDL-C-Level, kann die Plaquelast eingedämmt werden und das Risiko für spätere Infarkte und Schlaganfälle reduziert werden (Gould et al. 2007, Gao et al. 2014, Goldstein et al. 2015).

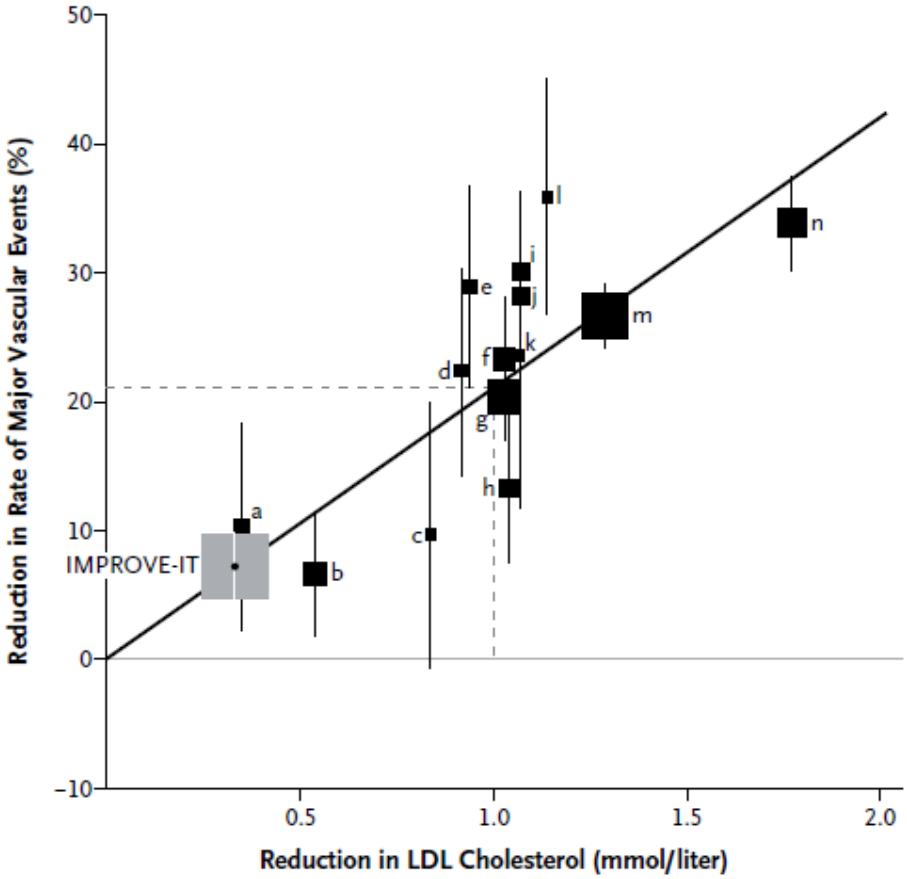
Einem erhöhten Spiegel an oxidativ modifiziertem LDL-C wird das größte atherosklerotische Potential zugeschrieben (Ross 1999, Libby 2002, National Cholesterol Education Program National Heart 2002). Gemäß derzeitiger Erkenntnislage migriert LDL-C in einem frühen Stadium der Atherosklerose in die Intima der Blutgefäße, in der das aggregierte LDL-C durch oxidative oder enzymatische Aktivitäten im extrazellulären Raum modifiziert und anschließend durch eingewanderte und zu Makrophagen differenzierte Monozyten phagozytiert wird. Eine Übersättigung der Makrophagen mit LDL-C führt zur Bildung von Schaumzellen, welche das Auftreten initialer Läsionen (Fatty Streaks) begünstigen (Williams et al. 1995, Libby 2002, Allahverdian et al. 2012).

Einwandernde glatte Muskelzellen sekretieren eine extrazelluläre Matrix, die für eine erhöhte Aggregation atherogener Lipoproteine sorgt. Monozyten und T-Zellen induzieren daraufhin chronische Entzündungsprozesse. Mit dem Absterben der Schaumzellen bildet sich ein Plaque aus zellulärem Debris und kristallinem Cholesterin (Lipid Core), der daraufhin einen nekrotischen Kern bildet. Dies führt langfristig zu einer Gefäßverengung (Stenose), bei der je nach Plaquegröße die Gefäße auch vollständig verschlossen werden können. Weiterhin kann es zu einer Plaqueruptur kommen, infolge derer durch die Blutgerinnung die Bildung eines Thrombus induziert wird und dieser ebenfalls zum Verschluss des Gefäßes führen kann. Sofern der Plaque nicht aufbricht, wird die Läsion zu einer klinisch obstruktiven Erkrankung, bei der sich die Gefäße aufgrund der entstehenden Verhärtung verengen (Libby 2002, Rader et al. 2008). Die Größe des Lipid Cores, des zentralen nekrotischen Lipidherds, ist positiv mit dem Rupturrisiko assoziiert und hat einen destabilisierenden Einfluss auf die Dicke der fibrösen Kappe (Ohayon et al. 2008, Kataoka et al. 2015).

Der lineare Zusammenhang zwischen einer Senkung des LDL-C-Wertes und des durch Atherosklerose und Plaquebildung beeinflussten kardiovaskulären Risikos konnte in mehreren klinischen Studien zu Lipidsenkern gezeigt und quantifiziert werden (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005, Cannon et al. 2006, Genser et al. 2006, Gould et al. 2007, Lewington et al. 2007, Kearney et al. 2008, Briel et al. 2009, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010, Mora et al. 2010, Ribeiro et al. 2013, Lv et al. 2014, Silverman et al. 2016). Diese Studiendaten zeigen, dass unabhängig von der Art des zur Lipidsenkung eingesetzten Medikaments (z.B. Statine, Ezetimib) eine LDL-C-Senkung mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos einherging. Eine Meta-Analyse klinischer Studien mit Statinen zeigte, dass eine LDL-C-Senkung um 1 mmol/l (39 mg/dl) mit einer 23 %-igen Reduktion koronarer Ereignisse und mit einer 21 %-igen Reduktion vaskulärer Ereignisse assoziiert war. Die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie zeigten diesen Effekt ebenfalls (siehe Abbildung 3-2) (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005, Cannon et al. 2015).

Dieser Sachverhalt ist ein starker Indikator dafür, dass die evidente Risikoreduktion nicht von einer möglichen Pleiotropie der Statine, sondern direkt von der LDL-C-Senkung an sich abhängt. Dies wird zusätzlich davon gestützt, dass genetische Ursachen für eine niedrige LDL-C-Reduktion ebenfalls linear mit einer Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen korrelieren (Ference et al. 2015). Dennoch verbleibt auch bei optimierter Statintherapie und bei Therapie der unterschiedlichen Risikofaktoren ein residuales Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse oder eine Progression der vaskulären Schäden zu erleiden. Dies ist unter anderem abhängig vom Alter, Geschlecht und genetischen Prädispositionen (Kaasenbrood et al. 2016).

Kaasenbrood und Kollegen untersuchten das residuale 10-Jahresrisiko für ein weiteres vaskuläres Ereignis (d.h. Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) in einer Population von 6.904 Patienten, die an einer manifesten vaskulären Erkrankung (definiert als koronare Artherosklerose, ischämische Herzkrankheit, pAVK, Aortenaneurysma oder polyvaskuläre Erkrankung (≥ 2 Gefäßbetten)) litten (Kaasenbrood et al. 2016).




Quelle: (Cannon et al. 2015)

Abbildung 3-2: Darstellung der IMPROVE-IT Studiendaten und der Statinstudien für die Veränderung des LDL-C versus des klinischen Benefits
Die Größe der Quadrate ist proportional zur Anzahl der Endpunkte in der jeweiligen Studie. a: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI Prevenzione); b: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial–Lipid Lowering Trial (ALLHAT-LLT); c: Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT); d: Lescol Intervention Prevention Study (LIPS); e: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS); f: Cholesterol and Recurrent Events (CARE); g: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID); h: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER); i: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA); j: West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS); k: Post-Coronary Artery Bypass Graft (Post CABG); l: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS); m: Heart Protection Study (HPS); and n: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).

Sie konnten zeigen, dass auch unter optimaler Kontrolle der Risikofaktoren (die Effekte von physischer Aktivität, Blutdrucksenkung und lipidsenkender Therapie wurden modelliert) das residuale 10-Jahresrisiko für ein weiteres vaskuläres Ereignis in der Studienpopulation stark schwankte. So lag das residuale 10-Jahresrisiko bei 47 % der Patienten bei < 10 %,

wohingegen es bei 9 % der Patienten bei > 30 % lag. Patienten mit einer polyvaskulären Gefäßerkrankung hatten dabei mit einem Median von 22 % das höchste residuale 10-Jahresrisiko (Kaasenbrood et al. 2016). Auch andere große Studien der Primär- und Sekundärprävention, die meist eine Studiendauer von fünf Jahren aufwiesen, konnten zeigen, dass das residuale Risiko bis zu 70 % betragen kann (Scandinavian Simvastatin Survival Study 1994, Shepherd et al. 1995, Downs et al. 1998, The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998, Ballantyne et al. 1999, Pfeffer et al. 1999, Vanuzzo 2011).

Aktuelle Studiendaten, die das Plaquevolumen der Media mithilfe intrakoronarer Bildgebung maßen (z.B. GLAGOV), zeigten zudem, dass atherosklerotische Gefäßveränderungen bei der Mehrzahl der Patienten erst bei Erreichen eines LDL-C-Wertes von ca. unter 70 mg/dl verlangsamt werden, dann allerdings sogar teilweise umkehrbar sind (Abschnitt 3.2.2). Hieraus ergibt sich ein Hinweis darauf, dass das Behandlungsziel von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko nicht nur in der Erreichung des Grenzwertes von 70 mg/dl LDL-C liegt, sondern dass diese Patienten insbesondere von einer deutlichen Unterschreitung dieses Zielwertes profitieren können (Nicholls et al. 2016, Giugliano et al. 2017c). Die IMPROVE-IT-Endpunktstudie zeigte, dass Patienten, die einen LDL-C-Wert von unter 30 mg/dl erreichten über einen 6-Jahreszeitraum ein niedrigeres Risiko (HR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,79 [0,69; 0,91]; p-Wert < 0,001) für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen (definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, gravierenden kardiovaskulären Ereignissen und Schlaganfall) als Patienten mit LDL-C-Werten über 70 mg/dl (Giugliano et al. 2017c). Diese Ergebnisse bestätigen, dass grundsätzlich eine größtmögliche Reduktion des LDL-C-Wertes angestrebt werden sollte, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu senken.

**Charakterisierung der Zielpopulation von Evolocumab**

Die Zielpopulation für Evolocumab umfasst gemäß Fachinformation in AWG A:

- Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zur diätetischen Therapie mit einer maximal tolerierbaren Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen

Die verschiedenen Formen der Dyslipidämie, darunter insbesondere die Hypercholesterinämie, gelten als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Eine besondere Gruppe innerhalb der Zielpopulation stellen Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie dar, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben. Die Behandlungsbedürftigkeit dieser Patienten ist aufgrund ihres Risikos, ein kardiovaskuläres Folgeereignis zu erleiden, besonders hoch. Aus diesem Grund werden diese Patienten von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko eingestuft und gelten damit als Patienten, für die eine lipidsenkende Therapie indiziert ist (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016).

In den folgenden Abschnitten wird aufgrund der nun vorliegenden neuen Daten (u.a. aufgrund der Erkenntnisse aus der FOURIER-Endpunktstudie) speziell auf den therapeutischen Bedarf dieser Patientengruppe eingegangen.

### 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.*

Fettstoffwechselstörungen sind chronisch verlaufende Erkrankungen. Durch langfristig erhöhte Blutfettwerte, insbesondere LDL-C, wird die Bildung atherosklerotischer Veränderungen sowohl koronarer als auch peripherer Arterien und zerebrovaskulärer Gefäße begünstigt, die unbehandelt schwerwiegende Folgen wie kardiovaskuläre Ereignisse haben können. Diese können wiederum zu langfristigen Beeinträchtigungen, wie beispielsweise neurologischen Ausfällen nach einem Schlaganfall, führen (Goldstein et al. 2011). Neben der Umstellung des Lebensstils und der Ernährung stehen verschiedene medikamentöse Interventionen zur wirksamen Behandlung zur Verfügung (Parhofer 2016).

**Behandlungsziel**

Das übergeordnete Ziel der Behandlung von Patienten mit erhöhten LDL-C-Konzentrationen besteht in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse u.a. von Myokardinfarkten und kardioembolischen Schlaganfällen und Erkrankungen (Primär- und Sekundärprävention) (Catapano et al. 2016, Parhofer 2016, Piepoli et al. 2016). Insbesondere steht hier die Vermeidung von wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko im Fokus. So zeigen Patienten, die ein Erstereignis überlebten, noch nach 7 Jahren ein 2- bis 3-faches Risiko für ein wiederkehrendes Ereignis (Smolina et al. 2012). Zusätzlich besteht bei jedem Herzinfarkt die Gefahr einer irreversiblen Schädigung des Herzgewebes, einer möglichen Funktionseinschränkung und letztendlich einer Einschränkung der Pumpfähigkeit (Orlic et al. 2001, Yoon et al. 2005, Buja 2013).

Wiederkehrende Myokardinfarkte verlaufen, auch aufgrund einer geringeren Ischämietoleranz von vorgeschädigtem Gewebe und daraus resultierenden Komplikationen, häufig gravierender (Thune et al. 2011, Kikkert et al. 2014, Stockburger et al. 2016). Durch eine medikamentöse Senkung der LDL-C-Konzentration können kardiovaskuläre Prozeduren, wie Revaskularisationsmaßnahmen verringert werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012, Wadhera et al. 2016).

Ob eine medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung indiziert ist, hängt vom individuellen Risikoprofil eines jeden Patienten ab. Bei einem geringen Risikolevel, also einem erhöhten LDL-C-Wert ohne weitere Hauptrisikofaktoren oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen, kann zur Lipidsenkung zunächst eine Umstellung des Lebensstils (z.B. Änderung des Rauchverhaltens, Ernährungsumstellung und regelmäßige körperliche Aktivität) in Betracht gezogen werden, ohne dass eine medikamentöse Lipidsenkung erfolgen muss. Der Behandlungsbedarf ist allerdings umso höher, je mehr Risikofaktoren bei einem einzelnen Patienten vorliegen, da diese das Risiko für künftige (fatale und nicht-fatale) kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen (Bohula et al. 2017). Das Risiko ein Folgeereignis zu erleiden und die jährliche Sterblichkeitsrate sind besonders bei Patienten mit einem kardiovaskulären Vorereignis sehr hoch (Mehta et al. 1998, Touze et al. 2005).

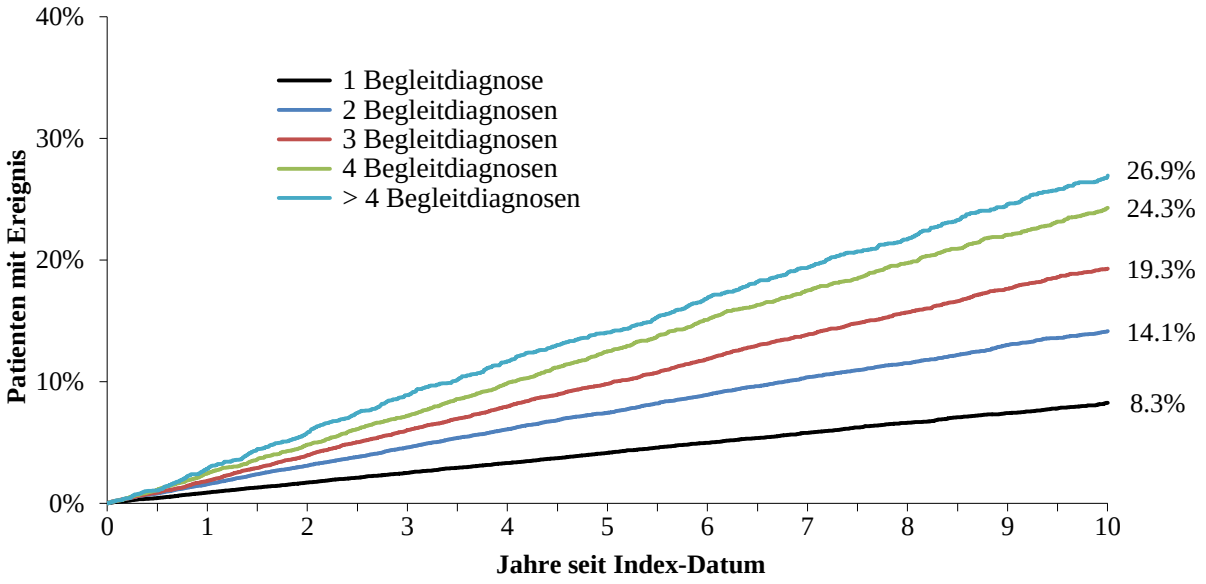
In einer erstmalig durchgeführten Analyse von longitudinalen Daten deutscher Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie konnte das reale kardiovaskuläre Risiko für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall ermittelt werden. Die Identifikation von Risikofaktoren mittels einer adjustierten Cox-Regressionsanalyse ergab, dass die Anzahl an Begleitdiagnosen das Ausgangsniveau des kardiovaskulären Risikos für nicht-tödliche Ereignisse entscheidend erhöht. Berücksichtigte Begleitdiagnosen bei dieser Erhebung waren Angina pectoris, KHK, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, transiente ischämische Attacke und damit verbundene Syndrome, pAVK, Atherosklerose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ I und II sowie chronische Niereninsuffizienz. Bereits zwei kardiovaskuläre relevante Komorbiditäten, zusätzlich zur Diagnose Hypercholesterinämie, führten zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos um den Faktor 1,71 (HR [95 %-KI]: 1,71 [1,61; 1,82]; p-Wert < 0,001) (Laufs et al. 2016). Mehr als vier Begleitdiagnosen erhöhen den Faktor sogar auf 3,23 (HR [95 %-KI]: 3,23 [2,96; 3,54]; p-Wert < 0,001) (Tabelle 3-2) (Laufs et al. 2016).

Tabelle 3-2: Adjustierte Hazard Ratios für die Faktoren eines nicht-tödlichen Folgeereignisses (Herzinfarkt bzw. ischämischer Schlaganfall) mittels einfacher Cox-Regression

| **Variablen (Cox-Regression)** | **HR** | **95 %-KI** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| Alter: > 80 J. vs. < 40 J. | 4,96 | 3,91 - 6,28 | < 0,001 |
| Alter: 71 - 80 J. vs. < 40 J. | 3,27 | 2,60 - 4,12 | < 0,001 |
| Alter: 61 - 70 J. vs. < 40 J. | 2,31 | 1,84 - 2,91 | < 0,001 |
| Männlich vs. Weiblich | 1,32 | 1,26 - 1,39 | < 0,001 |
| LDL-C-Wert: 100 - 129 mg/dl vs. < 100 mg/dl | 1,08 | 1,02 - 1,15 | 0,010 |
| LDL-C-Wert: 130 - 159 mg/dl vs. < 100 mg/dl | 1,13 | 1,06 - 1,21 | < 0,001 |
| LDL-C-Wert: 160 - 189 mg/dl vs. < 100 mg/dl | 1,26 | 1,16 - 1,36 | < 0,001 |
| LDL-C-Wert: ≥ 190 mg/dl | 1,30 | 1,17 - 1,44 | < 0,001 |
| Herzinfarkt vs. kein Herzinfarkt | 2,20 | 1,65 - 2,91 | < 0,001 |
| > 4 Begleitdiagnosen vs. 1 Begleitdiagnose | 3,23 | 2,96 - 3,54 | < 0,001 |
| 4 Begleitdiagnosen vs. 1 Begleitdiagnose | 2,85 | 2,65 - 3,08 | < 0,001 |

| **Variablen (Cox-Regression)** | **HR** | **95 %-KI** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| 3 Begleitdiagnosen vs. 1 Begleitdiagnose | 2,26 | 2,12 - 2,41 | < 0,001 |
| 2 Begleitdiagnosen vs. 1 Begleitdiagnose | 1,71 | 1,61 - 1,82 | < 0,001 |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Laufs et al. 2016) | | | |

Werden die erhobenen Daten als Kaplan-Meier-Kurve über einen Zeitraum von zehn Jahren dargestellt, so wird klar, dass das Risiko für nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle mit jeder Begleitdiagnose um ca. 5 % ansteigt (Abbildung 3-3). Dabei ist das dargestellte Risiko in dieser Analyse sehr konservativ ermittelt, da nur die ersten nicht-tödlichen Folgeereignisse abgebildet werden konnten. Die tödlichen und mehrfachen, aufeinanderfolgenden nicht-tödlichen Ereignisse konnten hingegen nicht abgebildet werden. Weiterhin wurden die Begleitdiagnosen möglicherweise ungenügend berichtet. Das tatsächliche Risiko, ein Folgeereignis zu erledigen, ist daher vermutlich sogar höher als in Abbildung 3-3 dargestellt.




Quelle: (Laufs et al. 2016)

Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Abhängigkeit von Begleitdiagnosen

Durch Abbildung 3-3 wird jedoch die Dringlichkeit einer Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Vorereignissen eindeutig klar. Je mehr Begleitdiagnosen ein Sekundärpräventionspatient aufweist, desto aggressiver sollte die Therapie dieses Patienten auch erfolgen. Dieser Zusammenhang wird in den aktuell gültigen ESC/EAS-Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und zur Behandlung von Dyslipidämien noch nicht berücksichtigt (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016).

Die Leitlinien stufen Patienten mit kardiovaskulären Vorereignissen zwar als Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko ein, jedoch nehmen sie innerhalb dieser Gruppe keine weitere Differenzierung des Risikos nach Begleitdiagnosen oder zusätzlichen Risikofaktoren vor (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Entsprechend werden auch die Behandlungsziele innerhalb der Gruppe der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko nicht weiter differenziert (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Die ESC/EAS Leitlinien empfehlen als Behandlungsziel für Patienten mit einem sehr hohen Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, eine Senkung des LDL-C auf Werte unter 70 mg/dl und/oder eine Absenkung um mindestens 50 % vom Ausgangswert (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016) (Tabelle 3-3).

Die besondere Bedeutung des LDL-C-Wertes bei Prävention und Therapie ist dadurch begründet, dass es sich beim LDL-C-Wert im Gegensatz zu anderen Risikofaktoren, wie beispielsweise dem Alter, um einen therapeutisch modifizierbaren Risikofaktor handelt. Zur Erreichung des patientenindividuellen LDL-C-Zielwertes ist bei Patienten mit einem hohen bzw. sehr hohen kardiovaskulären Risiko neben einer Änderung des Lebensstils eine medikamentöse lipidsenkende Therapie angezeigt, wobei Statine die Therapie der ersten Wahl darstellen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012, Catapano et al. 2016, Parhofer 2016, Piepoli et al. 2016). Für die Minimierung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse sind neben der Senkung auch die Langzeitkontrolle und die Stabilität der LDL-C-Werte relevant (Bangalore et al. 2015). Eine Übersicht der in der Richtlinie der ESC/EAS empfohlenen LDL-C-Zielwerte ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Empfohlene LDL-C-Zielwerte gemäß ESC/EAS-Leitlinie

| **Risikokategorie**[a] | **LDL-C (Europa)** |
|---|---|
| **Sehr hohes Risiko** | < 70 mg/dl und/oder ≥ 50 %[b] Absenkung vom Ausgangswert |
| **Hohes Risiko** | < 100 mg/dl und/oder ≥ 50 %[b] Absenkung vom Ausgangswert |
| **Niedriges bis mäßig erhöhtes Risiko** | < 115 mg/dl |

a: Risikoeinschätzung innerhalb der nächsten 10 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (gemäß SCORE der ESC/EAS-Leitlinie).
b: Eine Senkung ≥ 50 % wird dann empfohlen, wenn der Baselinewert bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zwischen 100 mg/dl und 200 mg/dl und bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko zwischen 70 mg/dl und 135 mg/dl liegt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Catapano et al. 2016)

**Leitlinienbasierte Therapieempfehlungen und zusätzlicher therapeutischer Bedarf für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko**

In der medikamentösen Therapie stellen Statine den Goldstandard bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bzw. in der Behandlung einer primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie dar. Dies ist begründet in einer Vielzahl an randomisierten klinischen Studien, die eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität aufgrund einer moderaten bis starken LDL-C-Senkung durch die Statine belegen konnten (Sacks et al. 1996, The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005, Ward et al. 2005, Kearney et al. 2008, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015). Mit der initial gegebenen Statindosis kann bereits der Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effekts erreicht werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012). Mit jeder weiteren Erhöhung der Statindosis geht jedoch nur eine zusätzliche geringe absolute Risikoreduktion einher (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012). So führt z.B. die Verdoppelung einer moderaten auf eine hohe Statindosis durchschnittlich nur zu einer weiteren LDL-C-Senkung von 6 % (Shepherd 2002). Gleichzeitig kommt es aber zu einem Anstieg unerwünschter, insbesondere muskel-assoziierter Nebenwirkungen und zu einem Anstieg der Lebertransaminasen (Jones et al. 2003, Law et al. 2003, Paramsothy et al. 2006, Josan et al. 2008, Toth 2010). Die Behandlung mit einer Statinhochdosistherapie muss also vor dem Hintergrund des kardiovaskulären Risikos und der zu erwartenden Nebenwirkungen abgewogen und entschieden werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012).

Häufig reicht eine Statintherapie bzw. lipidsenkende Therapie jedoch nicht zur Erreichung empfohlener LDL-C-Zielwerte und damit zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos aus (Wanner et al. 2005, Fellström et al. 2009, Mora et al. 2012). In der Untersuchung von Gitt et al. erreichten nur 26,8 % der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko den Zielwert von 100 mg/dl LDL-C und lediglich 21,7 % der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko den Zielwert von 70 mg/dl LDL-C (Gitt et al. 2016). Auch in der EUROASPIRE-Studie erreichten trotz lipidsenkender Therapie nur 21 % der Patienten mit einem vorangegangenen kardiovaskulären Ereignis den Zielwert von 70 mg/dl (Kotseva et al. 2016). Entsprechende Resultate wurden ebenfalls in den Studien von Davidson et al. 2005 und Waters et al. 2009 berichtet (Davidson et al. 2005, Waters et al. 2009). In der Gruppe der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erreichten 20 bis 30 % der Patienten den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl (Davidson et al. 2005, Waters et al. 2009). Auch eine Untersuchung auf Basis der IMS® Disease Analyzer Datenbank kam zu einem ähnlichen Ergebnis (Fox et al. 2017). In dieser Studie wurden Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich ihrer LDL-C-Zielwerterreichung (< 70 mg/dl) untersucht (definiert als koronare Atherosklerose, stabile oder instabile Angina, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, Aneurysma oder pAVK). Insgesamt unterschritten trotz einer moderaten bzw. hohen Statindosis nur 19,5 % der Patienten den Zielwert von 70 mg/dl LDL-C (Fox et al. 2017).

Damit wird deutlich, dass Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko trotz einer intensiven lipidsenkenden Therapie weit von den in den medizinischen Leitlinien ausgewiesenen LDL-C-Zielwerten entfernt sind. Dies ist insbesondere deshalb kritisch, da verschiedene Studien zeigten, dass bei Erreichen von LDL-C Werten unter 70 mg/dl atherosklerotische Gefäßveränderungen verlangsamt und teilweise rückgängig gemacht werden können (Nicholls et al. 2016, Giugliano et al. 2017c) (siehe auch Abschnitt 3.2.4). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit LDL-C-Werten unter 30 mg/dl im Vergleich zu Patienten mit LDL-C-Werten über 70 mg/dl signifikant reduzieren ließ (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,69; 0,91]; p-Wert < 0,001) (Giugliano et al. 2017c). Für Betroffene mit zu hohen LDL-C-Werten bedeutet dies nicht nur, dass sich bestehende Stenosen verschlimmern, sondern auch, dass im gesamten Gefäßsystem kontinuierlich neue Plaques entstehen können. Obwohl diese möglicherweise zunächst symptomfrei toleriert werden (sogenannte Non-culprit Lesions), können sie sich langfristig zu Culprit Lesions entwickeln und ein akutes Koronarsyndrom oder einen Herzinfarkt auslösen. Bei Patienten mit vorherigem akuten Koronarsyndrom kommt es häufig in der Folge zu einem weiteren Koronarereignis, wobei dieses nicht selten auf vorherige Non-culprit Lesions zurückzuführen ist (Stone et al. 2011). Durch medizinische Implantate (Stents, Bypass) kann lediglich die akute Symptomatik behandelt, aber nicht das Risiko für Folgeereignisse reduziert werden. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der medikamentösen Senkung des LDL-C um eine ursächliche Therapie, die in die pathologischen molekularen Mechanismen eingreift und dadurch zur kardiovaskulären Prävention beiträgt.

**Bedeutung von Evolocumab für die Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischter Dyslipidämie**

Evolocumab ist der erste in der Europäischen Union (EU) zugelassene vollhumane monoklonale Antikörper aus der Gruppe der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren (PCSK9i). Evolocumab ist weiterhin der erste PCSK9i, für den eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen im Rahmen der FOURIER-Endpunktstudie gezeigt werden konnte. Hier ist insbesondere der positive Einfluss der Senkung des LDL-C-Wertes auf die Morbidität (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall) hervorzuheben (Sabatine et al. 2017). Zusätzlich konnte mit der GLAGOV-Studie demonstriert werden, dass die starke Reduktion des LDL-C durch Evolocumab auch mit einer Minderung der Progression und bei niedrigen LDL-C-Niveaus sogar mit einer Regression der Atherosklerose verbunden ist.

Weiterhin konnte im Studienprogramm zu Evolocumab eine konsistente, intensive und bisher nicht erreichte Senkung der LDL-C-Werte zwischen 55 und 75 % zusätzlich zur LDL-C-senkenden Wirkung der maximal tolerierbaren lipidsenkenden Therapie gezeigt werden. Auch in der Langzeitanwendung in den Studien GLAGOV (78 Wochen), OSLER-1 (4 Jahre) und der gepoolten PROFICIO-Analyse (ca. 1 Jahr) konnte eine Konstanz in der LDL-C-Senkung gezeigt werden und das ohne Hinweise auf ein im Vergleich zu Placebo abweichendes Sicherheitsprofil (Nicholls et al. 2016, Toth et al. 2016, Koren et al. 2017).

Hervorzuheben ist zudem das ausgeglichene Sicherheitsprofil von Evolocumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Auftretens neurokognitiver Ereignisse. Neurokognitive Ereignisse zählen zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bei einer Behandlung mit Statinen und PCSK9-Inhibitoren. Dies ist begründet durch Statinstudien, in denen gehäuft neurokognitive Auffälligkeiten (z.B. Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Störungen im Denken und der Wahrnehmung sowie geistige Verwirrtheit) berichtet wurden (Swiger et al. 2015). Zusätzlich zeigten zwei Meta-Analysen, die 6 bzw. 11 Studien eingeschlossen hatten, dass die Behandlung von Patienten mit PCSK9-Inhibitoren möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten neurokognitiver Ereignisse assoziiert sein könnte. Die absolute Anzahl an Ereignissen war in den Meta-Analysen jedoch sehr niedrig (Lipinski et al. 2016, Khan et al. 2017). In der Studie EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding AntiBody Influence oN CoGnitive HeAlth in High CardiovascUlar Risk Subjects), die eine Teilpopulation der FOURIER-Patienten (N = 1.974) einschloss, wurde mit einer validierten Testbatterie zur Kognition der Einfluss von Evolocumab prospektiv untersucht. In dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde der Einfluss von sehr niedrigen LDL-C-Werten durch die Behandlung von Evolocumab zusätzlich zur optimierten Statintherapie (± Ezetimib) im Vergleich zu einer optimierten Statintherapie (± Ezetimib) analysiert (ClinicalTrials.gov 2017, Giugliano et al. 2017a). Erste Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Evolocumab gegenüber Placebo nicht unterlegen war. Es wurden keine Auffälligkeiten in den gemessenen Kognitionsdomänen und bei den neurokognitiven Leistungen beobachtet (Amgen 2017, Giugliano et al. 2017a).

Bei Patienten, die Evolocumab zusätzlich zu einer individuell optimierten Statintherapie erhielten:

- reduzierte Evolocumab das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Dieser Effekt nahm außerdem über die Studiendauer zu (siehe Modul 4 A),
- reduzierte Evolocumab die Zahl der notwendigen und z.T. auch akuten koronaren Revaskularisationen (siehe Modul 4 A),
- reduzierte Evolocumab die LDL-C-Konzentration signifikant um ca. 55 % (siehe Modul 4 A + 4 B),
- reduzierte Evolocumab das LDL-C und andere Lipidparameter bereits innerhalb von zwei Wochen konstant und dauerhaft (Sabatine et al. 2015, Nicholls et al. 2016, Toth et al. 2016, Koren et al. 2017) (siehe Modul 4 A + 4 B),
- traten unter Evolocumab keine Anzeichen von Diabetogenität oder reduzierter glykämischer Kontrolle auf (Sabatine et al. 2017),
- zeigte Evolocumab vergleichbare Sicherheits- und Verträglichkeitsergebnisse wie Placebo zusätzlich zu einer individuell optimierten Statintherapie ± Ezetimib (Sabatine et al. 2017).

***Fazit***

Bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Ziele nicht erreichen, besteht ein akuter therapeutischer Bedarf (AWG A). Durch eine Therapie mit Evolocumab wird das patientenindividuelle kardiovaskuläre Risikoprofil entscheidend verbessert, da eine schnelle, größtmögliche und langanhaltende Senkung der LDL-C-Werte erreicht wird. Kardiovaskulären Folgekomplikationen, die nicht nur den Patienten langfristig gefährden, sondern auch hohe Kosten für das Gesundheitssystem bedingen, wird vorgebeugt. Evolocumab stellt somit aufgrund seiner hohen Wirksamkeit in Bezug auf die Senkung des LDL-C-Wertes und der daraus resultierenden Senkung des kardiovaskulären Risikos und seines mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofils eine therapeutische Verbesserung sowie wichtige Zusatzoption innerhalb des bestehenden Therapiespektrums dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Zielpopulation für Evolocumab in AWG A umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Therapieoptionen nicht ausgeschöpft sind.

Öffentlich zugängliche Daten zur Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie liegen in Deutschland nur begrenzt vor (Böhler et al. 2007). Die vorhandenen Daten variieren erheblich, z.B. hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation, der Altersverteilung oder der angelegten Definition zur Einordnung der Schwere der Erkrankung. Zudem unterscheiden sich die Kriterien, die in der Praxis zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos der diagnostizierten Patienten herangezogen werden (siehe Tabelle 3-4). Weiterhin variiert die Methodik zur Bestimmung der Prävalenz zwischen den veröffentlichten Studien erheblich. Es gestaltet sich daher schwierig, einen aussagekräftigen Vergleich der öffentlichen Daten zur Abschätzung der tatsächlichen Prävalenz und Inzidenz vorzunehmen (Steinhagen-Thiessen et al. 2008).

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

Tabelle 3-4: Studien zur Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland

| Studie (Publikation) | Studien-population und Patientenalter | Methodik/ Qualität der Datenerhebung | Berichtete Daten | Information zur Prävalenz | Definition der Risikogruppen |
|---|---|---|---|---|---|
| Verbreitung von Fettstoffwechsel-störungen bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ (Scheidt-Nave et al. 2013) | 8.152 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren | Befragung, Untersuchung und Labortests (zu TC und HDL-C) einer repräsentativen Einwohner-meldeamts-stichprobe | Prävalenz der Dyslipidämie/ Hypercholes-terinämie unter Berück-sichtigung berichteter ärztlicher Diagnose und gemessenem TC in der erwachsenen deutschen Bevölkerung | Prävalenz der Dyslipidämie/ Hypercholes-terinämie: 65,1 % KI: [63,1; 67,0] | Kardio-vaskuläre Risikopatienten nach ESC (TC ≥ 190 mg/dl) |
| | | | | Prävalenz der Dyslipidämie/ Hypercholes-terinämie (Risikokategorie „stark erhöht“): 19,1 % KI: [17,8; 20,5] | Kardio-vaskuläre Risikopatienten mit stark erhöhtem Risiko nach ATP III (TC ≥ 240 mg/dl) |
| GEMCAS-Studie (Steinhagen-Thiessen et al. 2008) | 35.869 Patienten ab 18 Jahren in ambulanter Versorgung | Bundesweite Querschnitts-studie über die Prävalenz der Dyslipidämie in der hausärzt-lichen Ver-sorgung bei Patienten der Primär- und der Sekundär-prävention, randomisierte Auswahl von Allgemeinärzten und Internisten mit Fokus auf Primär-prävention | Prävalenz der Dyslipidämie in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands | Prävalenz der Dyslipidämie: 76,4 % | Patienten mit diagnostizierter Dyslipidämie auf Basis der ESC/EAS-Kriterien (TC ≥ 190 mg/dl und /oder LDL-C ≥ 115 mg/dl) |
| | | | | Prävalenz der Dyslipidämie (hohes Risiko): ca. 13,3 % (4.774 Patienten) | Patienten mit hohem Risiko definiert als Patienten mit SCORE-Score > 5 % oder PROCAM-Score > 20 % oder Diabetes mellitus |

| **Studie (Publikation)** | **Studien-population und Patientenalter** | **Methodik/ Qualität der Datenerhebung** | **Berichtete Daten** | **Information zur Prävalenz** | **Definition der Risikogruppen** |
|---|---|---|---|---|---|
| EUROASPIRE I, II und III-Studien (Prugger et al. 2012) | Patienten mit KHK im Alter ≤ 70 Jahre (länder-übergreifend in Europa), davon in der Region Münster: 392 (EURO-ASPIRE I), 402 (EURO-ASPIRE II) und 457 (EURO-ASPIRE III) | Multizentrische Querschnitts-studie in Europa; Patientenakten, Befragung und Risikobewer-tung des jeweiligen Untersuchungs-zentrums | Häufigkeit erhöhter TC-Werte bei Sekundär-präventions-patienten in der Region Münster | Häufigkeiten erhöhter TC-Werte (≥ 175 mg/dl): 94,3 % (EURO-ASPIRE I) 83,4 % (EURO-ASPIRE II) 48,1 % (EURO-ASPIRE III) | Patienten mit erhöhten TC-Werten (≥ 175 mg/dl) |
| CoRiMa-Studie (Geller et al. 2007) | 715.644 Patienten, durchschnitt-liches Alter zu Studienbeginn: 56,5 Jahre | Datenbank-studie; Ermittlung des Risikoprofils der Patienten | Prävalenz der Dyslipidämie bei Patienten in haus-ärztlicher Versorgung | Prävalenz der Hyperlipidämie: 61,5 % | Patienten mit TC-Werten ≥ 190 mg/dl und/oder mit lipidsenkender Medikation |
| | | | | Prävalenz der Hyperlipidämie (Patienten mit sehr hohem Risiko): ca. 39,2 % | Patienten mit sehr hohem kardiovasku-lären Risiko waren definiert als Patienten mit KHK und/oder Diabetes |
| MONICA-Studie (Keil et al. 1998) | 2.087 Teilnehmer (45-64 Jahre) aus der Region Augsburg | Befragung und körperliche Untersuchung der Teilnehmer der populations-bezogenen Kohortenstudie im Erhebungs-zeitraum 1984 - 1992 | Prävalenz der Hypercholes-terinämie in Deutschland | Prävalenz der Hypercholes-terinämie: 36,5 % (m) 15,9 % (w) | Patienten mit TC/HDL-C-Verhältnis ≥ 5,5 |

| **Studie (Publikation)** | **Studien-population und Patientenalter** | **Methodik/ Qualität der Datenerhebung** | **Berichtete Daten** | **Information zur Prävalenz** | **Definition der Risikogruppen** |
|---|---|---|---|---|---|
| DETECT-Studie (Böhler et al. 2007) | Analyse des vollständigen Lipidprofils von 7.376 Patienten; für 6.815 lagen alle Informationen zur Bestimmung des Risikos auf Basis des Framingham-Scores vor | Patienten-basierte Selbstangaben und ärztliche Diagnose | Punkt-prävalenz und Behandlungs-situation der Dyslipidämie in der Primär-versorgung Deutschlands | Prävalenz der Dyslipidämie 59,9 %: 20,8 % (NCEP I), 27,0 % (NCEP II), 52,2 % (NCEP III) | Patienten mit LDL-C > Zielwert laut NCEP I, II und III Klassifikation |
| | | | | Prävalenz der Dyslipidämie (Patienten mit (sehr) hohem Risiko): 52,2 % (NCEP III); 57 % (PROCAM-Score); 54,3 % (Framingham-Score) | Patienten mit (sehr) hohem Risiko anhand des NCEP III Kriteriums, des PROCAM- oder des Framingham-Scores |
| 4E-Registry (Assmann et al. 2006) | 29.646 Primär-präventions-patienten und 23.202 Sekundär-präventions-patienten zwischen 35 und 65 Jahren | Analyse des Lipidprofils von 52.848 Patienten | 100 % der Patienten erhielten eine Statintherapie, nur 16 % erreichten die angestrebten Richtwerte | 28.213 Patienten mit hohem Risiko (ca. 53,4 %): Primär-prävention (n = 5.011) Sekundär-prävention: (n = 23.202) | Patienten mit PROCAM-Score > 20 % (Patienten mit hohem Risiko) |

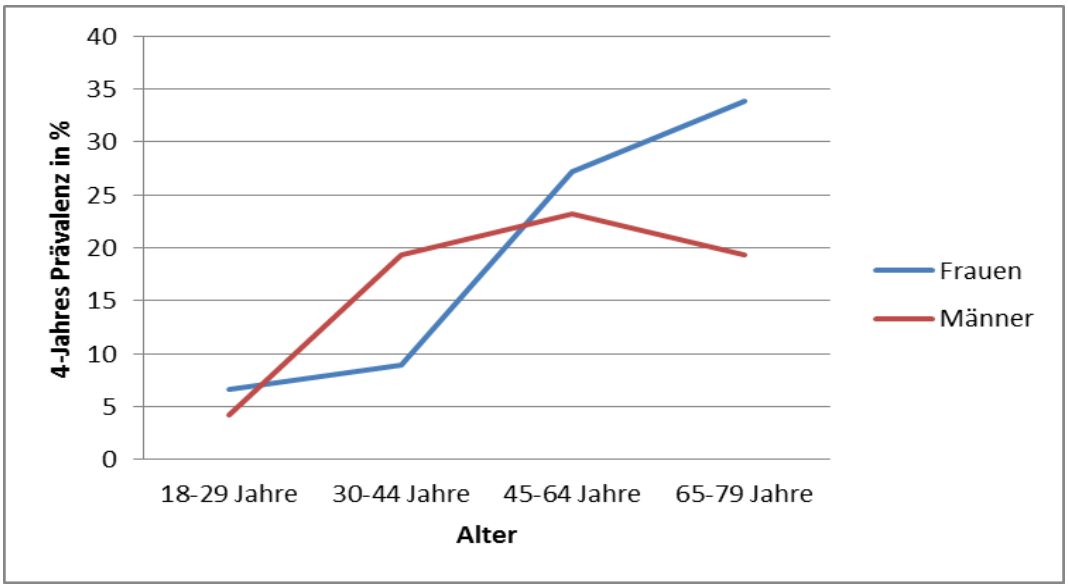
| **Studie (Publikation)** | **Studien-population und Patientenalter** | **Methodik/ Qualität der Datenerhebung** | **Berichtete Daten** | **Information zur Prävalenz** | **Definition der Risikogruppen** |
|---|---|---|---|---|---|
| Sekundärdaten-analyse zur Ermittlung der Prävalenz von kardiovaskulären Hochrisiko-patienten mit Hypercholes-terinämie und therapie-refraktärem Behandlungs-verlauf (Dippel et al. 2017) | 2.192.533 Patientendaten-sätze des IMS® Disease Analyzers | Queranalyse von Kranken-kassendaten (IMS® Disease Analyzer) | Prävalenz kardio-vaskulärer Hochrisiko-patienten mit Hypercholes-terinämie | 8,9 % Hyper-cholesterinämie (gemäß AWG der PCSK9i) (n = 195.185) davon: 54,9 % Primär-prävention (n = 107.129) 45,1 % Sekundär-prävention (n = 88.056) | Hochrisiko-patienten: - gesicherte KHK-Diagnose - Risiko-äquivalente: pAVK, ischämischer Schlaganfall, Nieren-insuffizienz, Diabetes mellitus Typ I oder II + zwei weitere Risikofaktoren |
| | | | | Längsschnitt-studie: 602.133 Patienten mit hohem kardio-vaskulären Risiko | |
| DETECT (Schmidt et al. 2017) | 4.722 Patienten zwischen 18 und 95 Jahren, 37,7 % männlich, 62,3 % weiblich | Patientenba-sierte Selbstan-gaben und ärzt-liche Diagnosen (siehe DETECT-Studie), Analyse mittels zweier diagnostischer Scores: DLCN und US-MEDPED | Prävalenz familiärer Hypercholes-terinämie in der erwachse-nen Bevölke-rung Deutschlands | Von 4.722 Patienten haben nach DLCN-Score 0,36 % FH (Prävalenzrate von 1:278) | Patienten mit DLCN-Score 6-8 und > 8 Punkte[a] |
| | | | | Von 4.722 Patienten haben nach US-MEDPED-Score 0,34 % FH (Prävalenz-rate von 1:295) | Patienten mit LDL-C > Schwellen-wert laut US-MEDPED Score[b] |
| STAAB (Tiffe et al. 2017) | 1.379 Patienten mit einem Durchschnitts-alter von 53 Jahren, 52,9 % weiblich | Patientenba-sierte Selbst-angaben und ärztliche Diagnosen/ Untersuchungen (basierend auf STAAB-Studie) | Prävalenz von Dyslipidämie | Von 1.379 Patienten haben 57,6 % Dyslipidämie | Patienten mit LDL-C Level ≥ 115 mg/dl ohne kardio-vaskuläre Erkrankung |

a: DLCN-Score – < 3 Punkte: FH unwahrscheinlich; 3-5 Punkte: FH möglich; 6-8 Punkte: FH wahrscheinlich; > 8 Punkte: FH.
b: US-MEDPED Score – FH wurde lediglich auf Basis altersabhängiger LDL-C-Schwellenwerte diagnostiziert (< 20 Jahre: LDL-C > 5,11 mmol/L; 20-30 Jahre: > 5,62 mmol/L; 30-40 Jahre: > 6,14 mmol/L; > 39 Jahre: > 6,65 mmol/L).

4E-Registry: Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events Including Physicians' Experience and Evaluation; ATP III: Adult Treatment Panel III; CoRiMa: German Coronary Risk

| Studie (Publikation) | Studien-population und Patientenalter | Methodik/ Qualität der Datenerhebung | Berichtete Daten | Information zur Prävalenz | Definition der Risikogruppen |
|---|---|---|---|---|---|
| Management; DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland in der ersten Erhebungswelle; DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; EUROASPIRE: European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events; ECDS: European Cardiovascular Disease Statistics; ESC: European Society for Cardiology; GEMCAS: German Metabolic and Cardiovascular Risk Project; MONICA: Multinational Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease; NCEP: National Cholesterol Education Program; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster (Study); STAAB: Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression (Cohort Study).<br>Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden zwischen 2008 und 2011 in der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS1) 8.152 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren bezüglich einer bestehenden Lipidstoffwechselstörung befragt. Demnach wiesen unter Berücksichtigung berichteter ärztlicher Diagnosen und gemessenem TC ≥ 190 mg/dl 65,1 % der Studienteilnehmer eine Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie auf, wobei keine Unterscheidung hinsichtlich einschlägiger Risikogruppen getroffen, sondern in Anlehnung an ESC anhand des TC-Levels ein erhöhtes Risiko attestiert wurde. In Anlehnung an ATP III des NCEP ergab sich bei 20,3 % der Frauen und 17,9 % der Männer ein stark erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (TC ≥ 240 mg/dl).

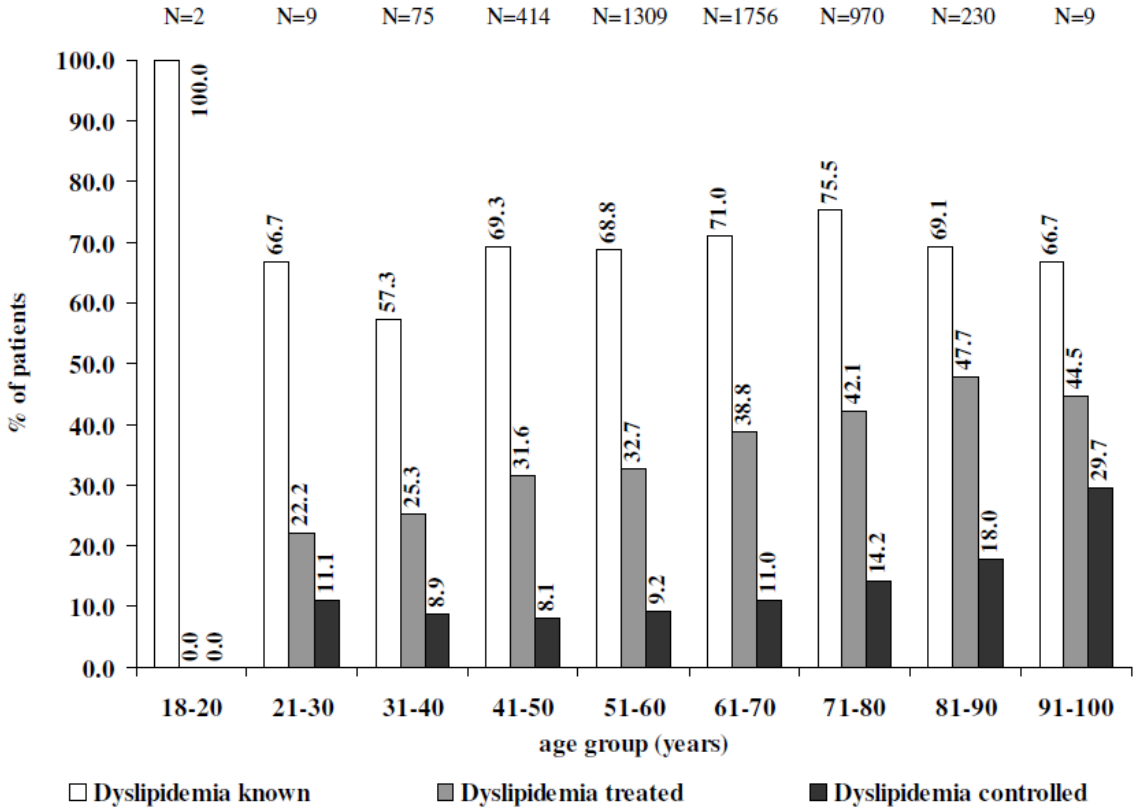



Quelle: Abbildung erstellt anhand der Daten aus (Scheidt-Nave et al. 2013).

Abbildung 3-4: Anstieg der 4-Jahres-Prävalenz an Patienten mit Hypercholesterinämie der kardiovaskulären Risikokategorie „stark erhöht" (TC ≥ 240 mg/dl) mit zunehmendem Alter

Während die Prävalenz mit dem Alter stetig anstieg, konnten zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebenszeitprävalenz festgestellt werden (siehe Abbildung 3-4) (Scheidt-Nave et al. 2013). Diese Aussage wird durch das Faktenblatt zu Fettstoffwechselstörungen aus den Ergebnissen zur Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“ (GEDA 2010) bestätigt (Robert Koch Institut 2014).

Die GEMCAS (German Metabolic and Cardiovascular Risk Project)-Studie untersuchte im Jahr 2005 zur Ermittlung der Prävalenz der behandelten/unbehandelten Dyslipidämie bundesweit 1.511 Allgemeinarztpraxen (35.869 Patienten). Dabei wurden Patienten aus dem Bereich der Sekundärprävention eingeschlossen, die ein 10-Jahresrisiko > 20 % (auf Basis von PROCAM) aufwiesen ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden und/oder die an Diabetes erkrankt waren. Die Prävalenzschätzung der Dyslipidämie ergab einen Anteil von 76,4 % an allen eingeschlossenen Patienten (n = 27.158). Die Dyslipidämie-Prävalenz lag bei ca. 13,3 % (n = 4.774). Der Anteil an behandelten Dyslipidämien stieg mit dem Alter von 22,2 % (21- bis 30-Jährige) auf 47,7 % (81- bis 90-Jährige) an (Abbildung 3-5). Lediglich 12,2 % der Dyslipidämiepatienten galten im Mittel als kontrolliert, d.h. ihre LDL-C- und TC-Werte lagen unter 100 mg/dl bzw. 175 mg/dl, wobei der Anteil an kontrollierten Patienten mit dem Alter anstieg (Steinhagen-Thiessen et al. 2008).




Quelle: (Steinhagen-Thiessen et al. 2008)

Abbildung 3-5: Dyslipidämie-Prävalenz und Versorgung bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko innerhalb verschiedener Altersgruppen

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

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

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

Die DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment)-Studie untersuchte u. a. die Prävalenz für Dyslipidämie in der Primärprävention in Deutschland. Dafür wurden die Lipidwerte von 6.815 Patienten untersucht und mittels der NCEP-Kriterien bezüglich der Prävalenz einer Dyslipidämie ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass 4.086 Patienten nachweislich eine Dyslipidämie aufwiesen, was einer Prävalenz von ca. 60 % entsprach. Von diesen Patienten fielen wiederum 52,2 % in die Kategorie der Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko (NCEP-III). Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten sich in der Hochrisiko-kategorie, durch einen stark erhöhten Anteil an männlichen Patienten (Böhler et al. 2007).

Auf Basis des PROCAM- bzw. des Framingham-Scores wurden ähnliche Dyslipidämie-Prävalenzraten von 57 % bzw. 54,3 % festgestellt.

Assmann et al. betrachteten in der 4E-Registry-Untersuchung 52.848 Hypercholesterinämie-Patienten hinsichtlich ihres Therapiestatus in Deutschland über einen Zeitraum von 9 Monaten. Dabei zeigte sich, dass 53 % der untersuchten Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko hatten. Die Gruppe der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko setzte sich aus Patienten in der Sekundärprävention (23.202 Patienten) und der Primärprävention (29.646 Patienten) zusammen, die ein Risiko von > 20 % nach dem PROCAM-Score hatten, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (5.011 Patienten). Weiterhin konnte bestätigt werden, dass viele Patienten ihre LDL-C-Zielwerte trotz einer Statintherapie nicht erreichen. So konnten gerade einmal 16 % aller behandelten Patienten die LDL-C-Zielwerte von < 100 mg/dl erreichen (Assmann et al. 2006).

In der Krankenkassendatenanalyse von Dippel et al. wurden aus 2,6 Millionen Patientendatensätzen niedergelassener Ärzte alle Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit Hypercholesterinämie identifiziert, die die LDL-C-Zielwerte trotz maximaler lipidsenkender Therapie nicht erreichten. Von 2.192.533 Patienten im Zeitraum vom 01. Mai 2014 bis zum 30. April 2015 hatten 195.185 (8,9 %) der Patienten eine Hypercholesterinämiediagnose gemäß der AWG der PCSK9-Inhibitoren. Von diesen Patienten waren 88.056 (45,1 %) der Sekundär- und 107.129 (54,9 %) der Primärprävention zuzuordnen. Von den Sekundärpräventionspatienten erreichten 3.796 (4,3 %) einen LDL-C-Wert von 70 mg/dl nicht und von den Primärpräventionspatienten erreichten 1.484 (1,4 %) den Zielwert von 100 mg/dl nicht (Dippel et al. 2017).

Schmidt et al. betrachteten 4.722 Patienten aus den insgesamt 7.376 Patienten der DETECT-Studie (Böhler et al. 2007), von denen ein vollständiges Lipidprofil bekannt war und bei denen eine sekundäre Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden konnte, hinsichtlich ihrer Prävalenz für familiäre Hypercholesterinämie. Für die Bestimmung der Prävalenzraten wurden die Dutch Lipid Clinics Network (DLCN)- und die US-amerikanischen „Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths“ (US-MEDPED)-Kriterien verwendet. Dabei zeigte sich, dass laut DLCN-Kriterien 17 Patienten nachweislich eine familiäre Hypercholesterinämie aufwiesen, was einer Prävalenz von 0,36% und einer Prävalenzrate von 1:278 entspricht. Laut US-MEDPED-Kriterien wiesen 16 Patienten eindeutig eine familiäre Hypercholesterinämie auf, was einer Prävalenz von 0,34% und einer Prävalenzrate von 1:295 entspricht. Für Patienten unter 40 Jahren wurde eine Prävalenzrate von 1:345 errechnet, für Patienten zwischen 40 und 50 Jahren eine Rate von 1:212 und für Patienten zwischen 50 und 60 Jahren war die Prävalenzrate 1:303. In der Patientengruppe über 60 Jahre ergab sich laut DLCN-Scoren eine Prävalenzrate von 1:294 und laut US-MEDPED eine Rate von 1:345. Auf Basis dieser Analysen wird angenommen, dass in Deutschland mehr als 270.000 Menschen von familiärer Hypercholesterinämie betroffen sind (Schmidt et al. 2017).

Auf Basis der STAAB (Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression)-Studie (Wagner et al. 2017) wurden Daten von 1.379 Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren analysiert.

Im Zuge dieser Untersuchungen wurde eine Prävalenz für Dyslipidämie von 57,6 % festgestellt, wobei Dyslipidämie als LDL-C > 115 mg/dl definiert war. Des Weiteren wurde ermittelt, dass 37,3 % der Patienten eine ungenügende Therapie erhielten (Tiffe et al. 2017).

In Deutschland ist eine medikamentöse lipidsenkende Therapie entsprechend der gültigen Arzneimittelrichtlinie nur bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko angezeigt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Der Großteil der Patienten, bei denen entsprechend dieser Vorgaben eine lipidsenkende Therapie indiziert ist (kardiovaskuläres Risiko > 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre), wird allerdings nicht behandelt (Michailov 2015). In dieser Gruppe nimmt der Anteil der nicht therapierten Patienten mit steigenden LDL-C-Werten zu. Während im LDL-C-Intervall ≥ 100 bis < 130 mg/dl nur 9 % nicht therapiert wurden, stieg der Anteil bei Patienten im LDL-C-Intervall ≥ 190 mg/dl auf 36 % an. Ähnliche Auswertungen wurden im Rahmen der DETECT-Studie berichtet: lediglich 27 % der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (dies entspricht 40,7 % der diagnostizierten Patienten) wurden mit lipidsenkenden Mitteln versorgt (Böhler et al. 2007). Für viele Personen in der Bevölkerung wird eine gesicherte Diagnose durch den Arzt noch nicht gestellt (Scheidt-Nave et al. 2013), daher ist von einer hohen Dunkelziffer hinsichtlich der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie auszugehen.

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

Es konnten keine gesonderten Studien identifiziert werden, die die Inzidenz der Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie in Deutschland beschreiben. Es sind lediglich die im vorherigen Abschnitt dargelegten Studien zur Prävalenzschätzung der Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie verfügbar.

***Fazit zur Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie auf Basis öffentlich zugänglicher Literatur***

Auf Basis der öffentlich zugänglichen Daten zur Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie ist es nicht möglich eine valide Schätzung der Zielpopulation für AWG A vorzunehmen. Der Grund hierfür ist die sehr heterogene Datenlage (z.B. Bezugszeiträume, Definitionen der untersuchten Populationen, Fehlen von Inzidenzzahlen) sowie die oft sehr unterschiedliche Methodik bei der Bestimmung der Prävalenzzahlen der öffentlichen Quellen. So wurden u.a. Datenbankstudien, Befragungen von Ärzten und auch Befragungen von Patienten zur Datenerhebung vorgenommen (siehe Tabelle 3-4). Weiterhin war die Definition der zu untersuchenden Population sehr unterschiedlich. Beispielsweise basierte die Untersuchung des RKIs DEGS1 auf der Anzahl an Patienten, die einen Gesamtcholesterinwert von > 190 mg/dl aufwiesen (Scheidt-Nave et al. 2013). Diese Definition der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie führt jedoch zu völlig anderen Ergebnissen als beispielsweise die Herangehensweise der 4E-Registry-Studie, bei der die Prävalenz von Patienten mit einem Hochrisikoprofil nach PROCAM ermittelt wurde (Assmann et al. 2006).

Aus diesen Gründen wurde die Prävalenz der Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich auf Basis einer Analyse der IMS® Disease Analyzer Datenbank geschätzt und extrapoliert. Das entsprechende Vorgehen bei der Hochrechnung wird im folgenden Abschnitt detailliert beschrieben.

**Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie auf Basis deutscher Versorgungsdaten**

Um dem Mangel an öffentlich zugänglichen und vergleichbaren epidemiologischen Daten zur validen Schätzung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie in Deutschland zu begegnen, wurden im Rahmen einer nicht-interventionellen Datenbankstudie (IMS® Disease Analyzer) die Prävalenz und Inzidenz für diese Patientengruppe anhand von aktuellen Diagnosedaten ermittelt (Amgen GmbH 2017b). Die resultierenden Zahlen sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Für die Studie wurden 1.072 Praxen mit 1.323 Allgemeinmedizinern aus einem Panel von 2.500 Praxen ausgewählt. Die Hochrechnung bezog sich auf die Jahre 2014, 2015 und 2016. Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie wurden männliche und weibliche Erwachsene ab 18 Jahren mit einer International Classification of Diseases (ICD)-10-Diagnose für Hypercholesterinämie[3] oder gemischter Dyslipidämie[4] herangezogen.

Die Hochrechnung der geschätzten Zahlen auf Ebene der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte anschließend durch Bildung eines Hochrechnungsfaktors. Im ersten Schritt wurde das Verhältnis der aktuellen Gesamtzahl an Ärzten in Deutschland zur Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Ärzte berechnet (53.703/1.323 = 41). Dieses wurde im zweiten Schritt um einen sogenannten „Hopping"-Faktor korrigiert (18,6 %). Dem „Hopping"-Faktor liegt die Annahme zugrunde, dass ein gewisser Anteil an Patienten mehrere Ärzte zur Abklärung und Behandlung derselben Krankheit aufsucht. Insgesamt ergab sich dadurch ein korrigierter Hochrechnungsfaktor von (53.703/1.323)*(1-0,186) = 33.

Anschließend wurde die in der IMS® Disease Analyzer Datenbank identifizierte Anzahl an Patienten mit einer ICD-10-Diagnose für eine Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie mit dem Hochrechnungsfaktor multipliziert. Hierdurch ergab sich eine Gesamtzahl an Patienten mit einer diagnostizierten Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie von 6.891.291 für das Jahr 2016. Für das Jahr 2015 konnten 6.913.203 Patienten und für das Jahr 2014 6.903.963 Patienten ermittelt werden.

[3] E78.0: reine Hypercholesterinämie
[4] E78.2: gemischte Hyperlipidämie, E78.4: sonstige Hyperlipidämien, E78.5: nicht näher bezeichnete Hyperlipidämie, E78.8: Sonstige Störungen des Lipidstoffwechsels und E78.9: nicht näher bezeichnete Störung des Lipidstoffwechsels

Dies ergibt gemessen an der Gesamtbevölkerung im Alter zwischen 18 und 100 Jahren in Höhe von 68.600.000 Personen (unter der Annahme einer stärkeren Zuwanderung in Deutschland) eine Prävalenz der Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie von ca. 10,0 % für das Jahr 2016 (Statistisches Bundesamt 2016b). Für die Jahre 2015 und 2014 ergeben sich unter Hinzunahme der für das Jahr ermittelten Gesamtbevölkerungszahl analog Prävalenzen von je 10,1 % und 10,2 % (Statistisches Bundesamt 2016b).

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten 2014 - 2016 absolut und in Prozent der Gesamtbevölkerung (erwachsene Bevölkerung von 18 bis 100 Jahren, unter der Annahme einer stärkeren Zuwanderung in Deutschland)

| **Jahr** | **Prävalenz** | | **Inzidenz** | |
|---|---|---|---|---|
| | Schätzer absolut [95 %-KI] | Anteil an Gesamt-bevölkerung in % | Schätzer absolut [95 %-KI] | Anteil an Gesamt-bevölkerung in % |
| **2014** | 6.903.963 [6.874.789; 6.933.258] | 10,2 % | 924.165 [921.289; 927.109] | 1,4 % |
| **2015** | 6.913.203 [6.884.010; 6.942.517] | 10,1 % | 863.808 [861.297; 866.381] | 1,3 % |
| **2016** | 6.891.291 [6.862.143; 6.920.560] | 10,0 % | 901.923 [899,185; 904.727] | 1,3 % |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen GmbH 2017b) | | | | |

Jedoch muss bedacht werden, dass es sich bei den hier präsentierten Zahlen um Patienten mit einer bekannten Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie auf Basis dokumentierter ICD-10-Diagnosen handelt. Das RKI geht davon aus, dass ein Großteil dieser Patienten gar nicht erfasst wird und dem System damit unbekannt ist (Scheidt-Nave et al. 2013). In eigenen Erhebungen des RKI wurde der Anteil an unbekannten Fälle auf über 50 % beziffert (Scheidt-Nave et al. 2013).

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

Angaben zur zukünftigen Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland lassen sich aus der öffentlich verfügbaren Literatur und epidemiologischen Übersichten nur sehr beschränkt ableiten. Grund hierfür sind u.a. die verschiedenen Methoden zur Messung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie (Gesamtcholesterin- oder LDL-C-Wert), die Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte zur Definition einer primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie (z.B. 190 mg/dl oder 240 mg/dl Gesamtcholesterin), sowie die Art und Qualität der Datenerhebung der Studien (z.B. Befragungen, Datenbankstudien, regionale Kohortenstudien).

Eine Einschätzung zur Entwicklung der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland kann durch einen Vergleich der letzten beiden retrospektiven bundesweiten Datenerhebungen Bundesgesundheitssurvey 1998 (BGS98) und DEGS1 vorgenommen werden. In den Studien ergaben sich Anteile in der Bevölkerung von 72,6 % (Männer, BGS98) bzw. 74,9 % (Frauen, BGS98) und 65,1 % (gesamt, DEGS1) an Personen mit erhöhtem Gesamtcholesterin und von 32,2 % (Männer, BGS98) bzw. 34,9 % (Frauen, BGS98) und 19,1 % (gesamt, DEGS1) an Personen mit stark erhöhtem Gesamtcholesterin. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der direkte Vergleich der Studien aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte von 200 mg/dl (BGS98) und 190 mg/dl (DEGS1) für ein erhöhtes Gesamtcholesterin und 250 mg/dl (BGS98) und 240 mg/dl (DEGS1) für ein stark erhöhtes Gesamtcholesterin limitiert ist. Bei Berücksichtigung dieses Faktors ergibt sich jedoch ein Hinweis auf ein Gleichbleiben bzw. auf einen geringen Rückgang der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland in den vergangenen Jahren (Scheidt-Nave et al. 2013).

Eine weitere Einschätzung zur Entwicklung der Prävalenz kann auf Basis der Daten der Studie GEDA 2012 des RKI vorgenommen werden. Die GEDA 2012-Studie bildet die Lebenszeitprävalenz erhöhter Lipidwerte bei Frauen und Männern in den Jahren 2003, 2009, 2010 und 2012 ab. Die Ergebnisse zeigen, dass der Anteil der Personen mit Diagnose einer primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in der medizinischen Anamnese über den Zeitverlauf im Wesentlichen stabil und unabhängig vom Geschlecht war. Wird dagegen die Altersstruktur der erwachsenen Bevölkerung für die einzelnen Jahre durch Altersstandardisierung konstant gehalten, so zeigte sich bei Frauen und Männern eine Verringerung in der Prävalenz erhöhter Lipidwerte. Dies deutet ebenfalls auf ein Gleichbleiben bzw. einen leichten Rückgang von diagnostizierten Lipidstoffwechselstörungen seit 2003 hin. Jedoch muss auch bei der GEDA-Studie beachtet werden, dass darin allgemein erhöhte Blutfett- oder Cholesterinwerte in der Patientenhistorie erfragt und daraus eine diagnostizierte Lipidstoffwechselstörung abgeleitet wurde. Somit wurden ausschließlich Personen identifiziert, die Kenntnis von ihrer Erkrankung hatten (Robert Koch Institut 2014).

Dem scheinbaren Gleichbleiben bzw. der Reduktion der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie stehen Prognosen des statistischen Bundesamtes zur demografischen Entwicklung der deutschen Bevölkerung entgegen. So werden Durchschnittsalter und Lebenserwartung in den kommenden Jahren kontinuierlich ansteigen (Statistisches Bundesamt 2015). Dies spricht eher für eine Zunahme der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie, da die Funktion des LDL-Rezeptors mit steigendem Alter immer weiter abnimmt und die primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie grundsätzlich stark mit dem Alter korreliert sind (Ericsson et al. 1997, Richter et al. 2004, Uranga et al. 2010).

Insgesamt zeigt sich, dass eine valide Schätzung der zukünftigen Entwicklung der Anzahl an Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie nur schwer möglich ist. Betrachtet man die beschriebenen Studien und Ergebnisse übergreifend, so ist am ehesten von einer annähernden Konstanz der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie auszugehen. Dies entspricht auch den Ergebnissen aus der Berechnung der Prävalenz auf Basis der IMS® Disease Analyzer Daten für die Jahre 2014 bis 2016. Aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der künftigen Entwicklung der Prävalenzzahlen kann eine konkrete Vorausberechnung der Patientenzahlen jedoch nicht vorgenommen werden.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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)** |
|---|---|---|
| Evolocumab für die ZVT „maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie“ | 726.738[a]<br>95 %-KI [715.478; 738.175] | 653.819[a]<br>95 %-KI [643.142; 664.673] |
| a: Die Zielpopulation von AWG A entspricht der in der Zulassung von Evolocumab definierten Population und umfasst somit erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen GmbH 2017a) | | |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

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

Die Zielpopulation für Evolocumab in AWG A umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal tolerierbaren Statintherapie zusätzlich zur diätetischen Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen können. Weiterhin müssen diese Patienten Versicherte der GKV sein. Zur Quantifizierung dieser Population müssen also folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

2. Die Patienten erreichen ihre LDL-C-Ziele nicht.

3. Die Patienten erhalten eine maximal tolerierbare Statintherapie zusätzlich zur diätetischen Therapie.

4. Die Patienten sind in der GKV versichert.

Die Hochrechnung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der IMS® Disease Analyzer Datenbank, die auf einem Panel von insgesamt 2.500 Praxen beruht (Amgen GmbH 2017a). Dieses beinhaltet vornehmlich Praxen niedergelassener Internisten und Allgemeinmediziner, ist repräsentativ für Deutschland und wurde bereits in vorherigen Verfahren zu Bewertung von Evolocumab und Alirocumab als valide Datenquelle vom IQWiG anerkannt. Zur Abbildung der vier relevanten Kriterien wurden entsprechende Filter in der IMS® Disease Analyzer Datenbank gesetzt, die im Folgenden detailliert beschrieben werden. Alle in den nächsten Abschnitten präsentierten 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Annahme einer Multinomialverteilung der Patientenzahlen und unter Verwendung der Wilson-Formel berechnet.

***Herleitung der Zielpopulation anhand des IMS® Disease Analyzers***

*Zu Kriterium 1: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie*

Aus den 2.500 in der IMS® Disease Analyzer Datenbank vorhandenen Praxen, wurde eine Stichprobe von 770 Praxen mit 946 Hausärzten ausgewählt. Die Quantifizierung der Zielpopulation wurde für den 1-Jahreszeitraum 04/2016 bis 03/2017 vorgenommen. Zur Schätzung der Zielpopulation wurden männliche und weibliche Erwachsene ab 18 Jahren mit einer ICD-10-Diagnose für Hypercholesterinämie[5] oder gemischte Dyslipidämie[6] herangezogen. Die ICD-10-Diagnosen mussten dabei innerhalb des 3-Jahreszeitraums von 04/2014 bis 03/2017 gestellt worden sein.

[5] E78.0: reine Hypercholesterinämie
[6] E78.2: gemischte Hyperlipidämie, E78.4: sonstige Hyperlipidämien, E78.5: nicht näher bezeichnete Hyperlipidämie, E78.8: Sonstige Störungen des Lipidstoffwechsels und E78.9: nicht näher bezeichnete Störung des Lipidstoffwechsels

Die Hochrechnung auf die Ebene der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte anschließend durch die Multiplikation der in der Datenbank identifizierten Anzahl an Patienten in der Zielpopulation mit einem Hochrechnungsfaktor. Der Hochrechnungsfaktor wurde dabei folgendermaßen berechnet: Im ersten Schritt wurde das Verhältnis der aktuellen Gesamtzahl an Ärzten in Deutschland und der Anzahl an in der Stichprobe eingeschlossenen Ärzte gebildet. Die Gesamtzahl an Ärzten in Deutschland belief sich im Jahr 2016 auf 53.703. Folglich betrug das Verhältnis der Gesamtzahl an Ärzten in Deutschland und der Anzahl an in der Stichprobe eingeschlossenen Ärzte 53.703/946 = 56,77. Anschließend wurde dieses Verhältnis um einen sogenannten „Hopping"-Faktor korrigiert (18,6 %). Diesem liegt die Annahme zugrunde, dass ein gewisser Anteil an Patienten mehrere Ärzte zur Abklärung und Behandlung derselben Krankheit aufsucht. Durch Korrektur des Ärzteverhältnisses mit dem „Hopping"-Faktor ergab sich schließlich ein Hochrechnungsfaktor von gerundet (53.703/946)*(1-0,186) = 46,2.

Dieser Hochrechnungsfaktor wurde daraufhin mit der in der IMS® Disease Analyzer Datenbank identifizierten Anzahl an Patienten mit einer ICD-10-Diagnose für eine Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie multipliziert. Hierdurch ergab sich eine Gesamtzahl an Patienten mit einer diagnostizierten Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie auf Bevölkerungsebene von 151.560*46,2 = 7.003.521 (95 %-KI: 6.968.648; 7.038.565) bezogen auf den Zeitraum 04/2016 bis 03/2017.

*Zu Kriterium 2:Die Patienten erreichen ihre LDL-C-Ziele nicht*

Um Kriterium 2 in der IMS® Disease Analyzer Datenbank korrekt abbilden zu können, muss zunächst klar gestellt werden wie die LDL-C-Ziele der Patienten definiert sind. Die Definition der LDL-C-Zielwerte sollte unter Berücksichtigung der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgen und wird daher im folgenden Abschnitt zunächst näher erläutert. Anschließend wir die Anwendung von Kriterium 2 innerhalb der IMS® Disease Analyzer Datenbank präsentiert.

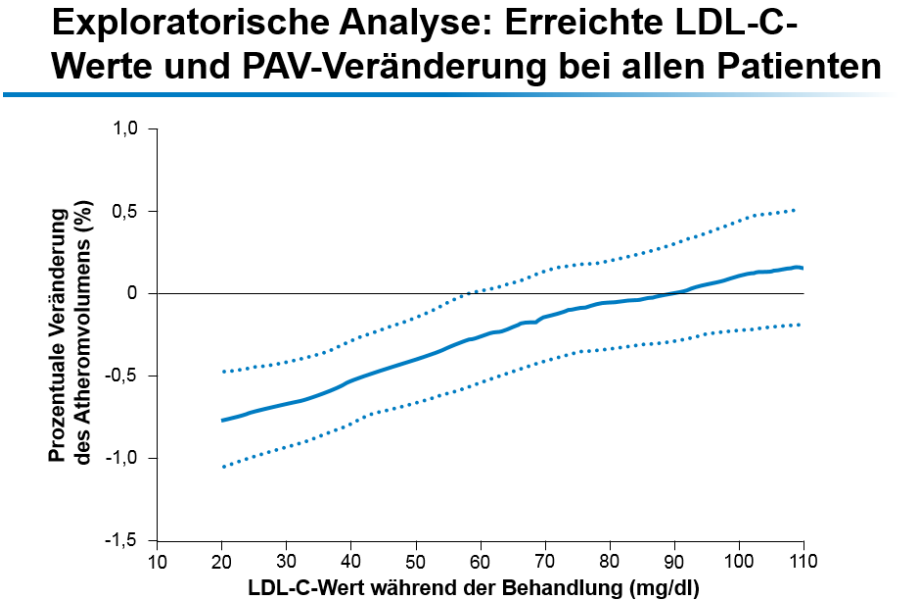
*Bedeutung und Definition des LDL-C-Zielwertes für die Hochrechnung der Zielpopulation*

Für die Herleitung der Zielpopulation ist der LDL-C-Zielwert ein entscheidendes Kriterium, da die Zielwerterreichung neben dem kardiovaskulären Risiko (v.a. bezogen auf die nicht modifizierbaren Risikofaktoren, wie z.B. Diabetes mellitus) und der verabreichten Behandlung über Ein- oder Ausschluss eines Patienten entscheidet. Maßgeblich zur Festlegung des LDL-C-Zielwertes ist gemäß ESC/EAS-Leitlinien die Einstufung des Risikos des Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis oder Folgeereignis zu erleiden (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Die ESC/EAS-Leitlinien empfehlen in Abhängigkeit der Risikoeinstufung des Patienten die Verwendung konkreter Zielwerte zur Einstellung der Behandlung des Patienten. Diese sind die Unterschreitung von 100 mg/dl LDL-C bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und von 70 mg/dl LDL-C bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (Tabelle 3-3) (Catapano et al. 2016). Alternativ wird die Nutzung relativer Zielwerte empfohlen, also eine 50 %-ige Reduktion des LDL-C vom Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und vom Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl bei Patienten mit sehr hohem

kardiovaskulären Risiko (Catapano et al. 2016). Im Vergleich zu den europäischen ESC/EAS-Leitlinien wurde in den amerikanischen American College of Cardiology (ACC)/AHA-Leitlinien hingegen keine eindeutige Empfehlung für oder gegen konkrete Zielwerte abgegeben (Stone et al. 2014). Die Autoren der Leitlinie begründen dies mit der fehlenden Evidenz für konkrete Zielwerte, stellen jedoch auch hier klar, dass die Reduktion des LDL-C das primäre Behandlungsziel bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko sein muss (Stone et al. 2014).

In der Literatur finden sich allerdings zahlreiche Studien, die belegen, dass auch ein niedriger LDL-C-Wert unterhalb der etablierten Grenzwerte mit einer günstigen Beeinflussung von pathomorphologisch prädiktiven Befunden für den Patienten verbunden ist. Neue Erkenntnisse aus den Studien GLAGOV und FOURIER mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab zeigen, dass Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko in diesen Studien von einer Reduktion des LDL-C auf Werte deutlich unter 70 mg/dl profitieren können. Insgesamt lässt sich die vorhandene Evidenz grob in zwei Gruppen einteilen. Zum einen gibt es Studien, die den Zusammenhang zwischen niedrigen LDL-C-Werten und dem Volumen des arteriellen Plaques untersuchten (gemessen als prozentuales oder gesamtes Atherom-volumen (PAV und TAV)). Zum anderen finden sich in der Literatur Studien, die den Zusammenhang zwischen niedrigem LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen analysierten.

Die erste Gruppe beinhaltet insbesondere die intravascular Ultrasound (IVUS)-Studie GLAGOV aus dem Evolocumab-Studienprogramm sowie eine Vielzahl an prospektiv, randomisierten IVUS-Studien. Diese berücksichtigten die Gabe von mittel bis hochdosierten Statinen. In der Studie GLAGOV wurde die Wirksamkeit von Evolocumab im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer optimierten Statinhintergrundtherapie auf die Veränderung des Plaquevolumens (PAV und TAV) untersucht. Das Plaquevolumen der Koronararterien wurde standardisiert zu Beginn der Studie und bei Studienende mittels IVUS-Imaging bestimmt. Anschließend wurde die Differenz der beiden Messungen berechnet (Puri et al. 2016). Die Gabe von Evolocumab in Kombination mit einer begleitenden Statintherapie führte bei einer Studiendauer von 78 Wochen zu einer Senkung der LDL-C-Werte im Mittel von 93 mg/dl auf 36,6 mg/dl. Dies führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Plaquevolumens (Nicholls et al. 2016). In Abbildung 3-6 wird der Zusammenhang zwischen den erreichten LDL-C-Werten und der prozentualen Veränderung des Atheromvolumens der GLAGOV-Studie verdeutlicht. Ab einem Wert von ca. 60 mg/dl liegen Schätzer und Konfidenzintervalle im Bereich einer möglichen Regression der Atherosklerose. Bei Werten oberhalb von 60 mg/dl kann aufgrund der statistischen Unsicherheit keine spezifische Aussage hinsichtlich der Veränderung des Plaquevolumens getroffen werden. Insgesamt zeigten 64,3 % der Patienten der Evolocumab/Statin Gruppe eine Regression des Plaquevolumens im Vergleich zu 47,3 % der Placebo/Statin-Gruppe (p-Wert < 0,001). Eine exploratorische Auswertung zeigte, dass Patienten mit einem LDL-C < 70 mg/dl zu Beginn der Studie am meisten von der rigorosen LDL-C-Senkung profitieren. Hier zeigten insgesamt 81,2 % der Patienten eine Regression des Plaques (Nicholls et al. 2016).

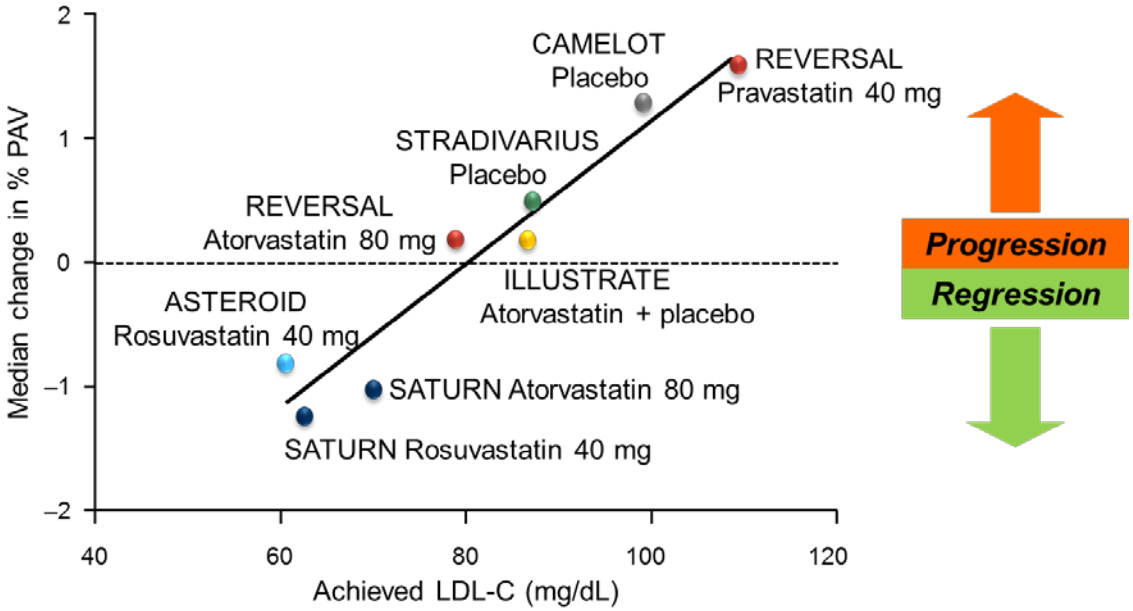



Quelle: (Nicholls et al. 2016)

Abbildung 3-6: Lokale Regressionskurve (LOESS), die die Assoziation (mit 95 %-KI) zwischen den erreichten LDL-C-Spiegeln und der Veränderung des PAV bei allen Patienten mit serieller IVUS-Evaluierung darstellt

Durch die Ergebnisse der GLAGOV-Studie wird deutlich, dass auch unterhalb des ESC/EAS-Zielwertes von 70 mg/dl LDL-C noch ein Residualrisiko besteht und noch eine weitere Reduktion des Plaquevolumens möglich ist. Diese morphologischen Ergebnisse stehen in Einklang mit der in der FOURIER-Studie festgestellten Reduktion des relativen Risikos für die dort erhobenen kardiovaskulären Endpunkte (primärer Kombinationsendpunkt, sekundärer Schlüsselendpunkt, Endpunkte Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall und koronare Revaskularisierung). In den bisher durchgeführten IVUS-Studien mit Statinen konnte ebenfalls konsistent gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und Plaquevolumen besteht. Die Untersuchungen ergaben, dass es im Bereich von 70 bis 90 mg/dl LDL-C zu einem Aufhalten der Progression der Atherosklerose kam. Über die eingeschlossenen Studien hinweg führte die Unterschreitung von ca. 80 mg/dl LDL-C zu einer Abnahme des Plaquevolumens (Abbildung 3-7) (Puri et al. 2015, Nicholls et al. 2016).

So zeigten beispielsweise Nissen et al. im Rahmen der ASTEROID-Studie, dass unter einer intensiven Statintherapie mit Rosuvastatin eine Senkung des LDL-C im Mittel auf 61 mg/dl erreicht wurde und dies mit einer signifikanten Abnahme des Plaquevolumens (PAV) um 0,98 %, gemessen durch intravaskulären Ultraschall, einherging. Zudem konnte eine solche Regression der Atherosklerose bei der Mehrzahl der Patienten beobachtet werden (Nissen et al. 2006). Der Zusammenhang zwischen LDL-C und PAV wurde auch in der SATURN-Studie bestätigt, in der eine LDL-C-Senkung auf 70,2 mg/dl bzw. auf 62,6 mg/dl eine Reduktion des PAV um -0,99 bzw. -1,22 % zur Folge hatte (Nicholls et al. 2011).



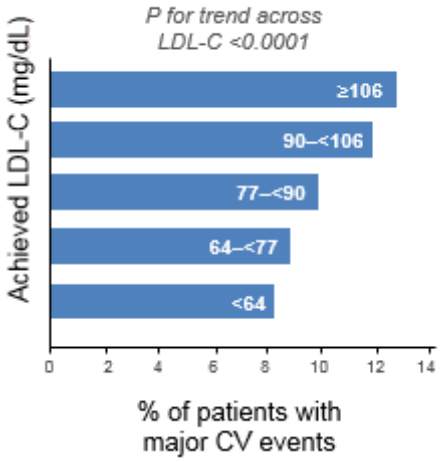

Quelle: (Puri et al. 2015)

Abbildung 3-7: LDL-C und die atherosklerotische Last – Illustration des Zusammenhangs zwischen LDL-C-Werten und Veränderung des Atheromvolumens anhand der in der Abbildung genannten IVUS-Statin-Studien

In der zweiten Gruppe an Studien, die den Zusammenhang zwischen LDL-C-Reduktion und der Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse untersuchten, konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des LDL-C auf Werte unterhalb der etablierten ESC/EAS-Zielwerte zu einer zusätzlichen Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse führte. Zu dieser Gruppe gehören die Studie FOURIER, sowie weitere Endpunktstudien zu Statinen und Ezetimib.

Insgesamt weisen also die beschriebenen IVUS-Studien mit Lipidsenkern konsistent darauf hin, dass die Unterschreitung von LDL-C-Werten im Bereich von 60 bis 80 mg/dl möglicherweise für den Patienten positiv im Sinne einer Reduktion des PAV oder TAV sein kann.

Die TNT-Studie untersuchte den Einfluss einer lipidsenkenden Therapie bei stabilen KHK-Patienten auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse. Je niedriger der LDL-C-Zielwert war, desto größer war der Einfluss auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. Die Patienten mit LDL-C-Werten unter 64 mg/dl zeigten die niedrigsten kardiovaskulären Ereignisse (Abbildung 3-8) (LaRosa et al. 2007). Es zählten Ereignisse wie KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Reanimation nach Herzstillstand, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall.

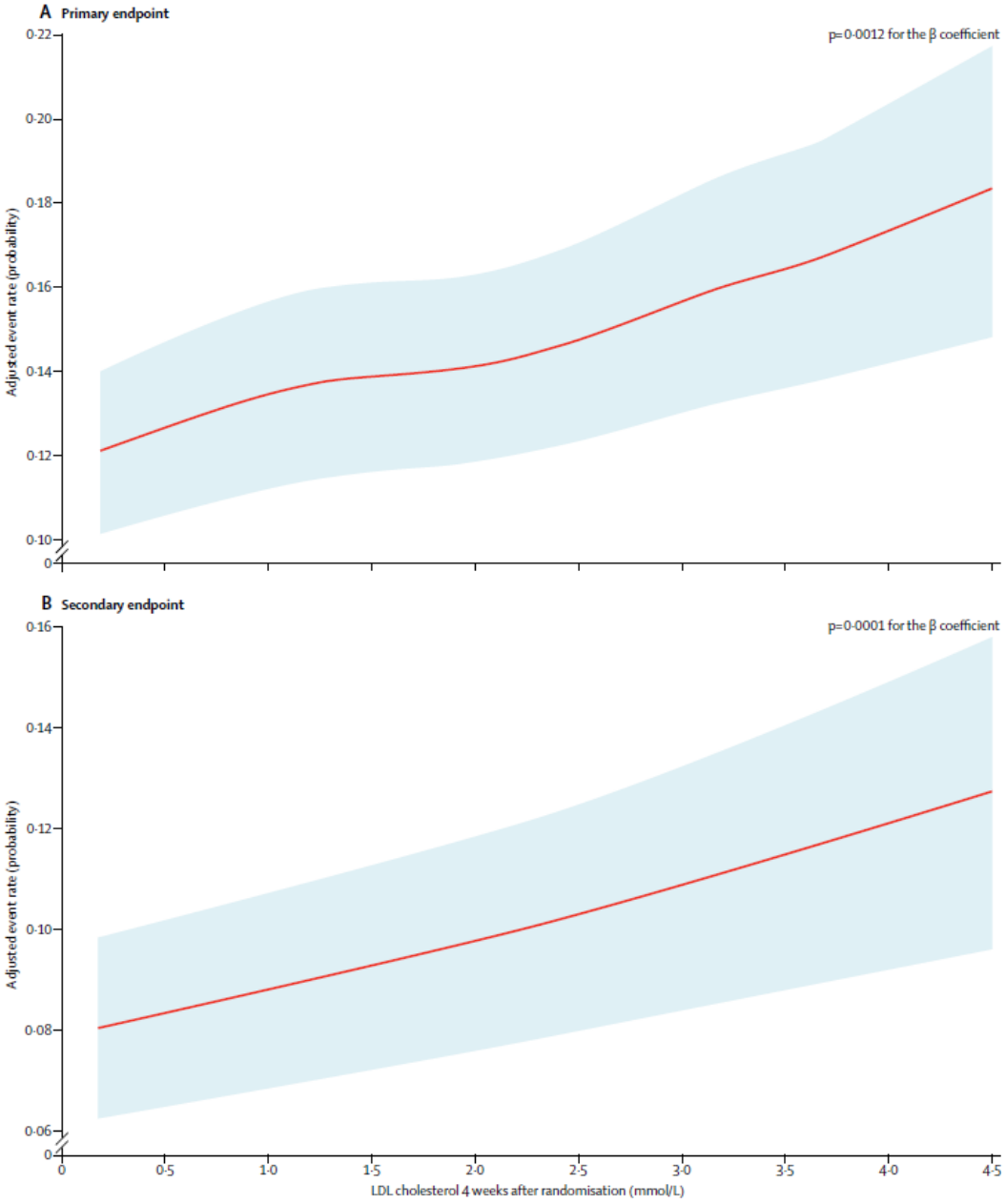



Quelle: (LaRosa et al. 2007)

Abbildung 3-8: Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit der erreichten LDL-C-Zielwerte der TNT-Studie

Eine aktuelle Studie von Ndrepepa et al. untersuchte den Zusammenhang der Veränderung des Plaquevolumens und der Gesamtmortalität anhand von 605 Patienten mit KHK mit einem Follow-Up von 8 Jahren. Die Patienten wurden anhand ihrer Angiografiebefunde in die Kategorien „Patienten mit Progression des Plaquevolumens“, „Patienten ohne Progression oder Regression des Plaquevolumens“ und „Patienten mit Regression des Plaquevolumens“ eingeteilt. Es zeigt sich, dass die Überlebensprognose von Patienten mit einer Regression des Plaquevolumens signifikant höher war (Kaplan-Meier Schätzer: 8,9 %; medianer Follow-Up: 7,3 Jahre) als die der Patienten mit einer Progression des Plaquevolumens (Kaplan-Meier Schätzer: 37,5 %; medianer Follow-Up: 7,5 Jahre; Log-rank-Test: 0,0025) (Ndrepepa et al. 2016). Zusätzlich demonstrierte auch eine aktuelle Analyse der IMPROVE-IT-Studie, dass Patienten, die einen LDL-C-Wert von unter 30 mg/dl über einen 6-Jahreszeitraum erreichten, eine niedrigere Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse erlitten als Patienten mit höheren LDL-C-Werten (Giugliano et al. 2017c).

Schließlich zeigte auch die FOURIER-Studie, dass eine Absenkung des LDL-C auf im Mittel ca. 30 mg/dl eine Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse zur Folge hatte (Sabatine et al. 2017). Eine Sekundäranalyse auf Daten der FOURIER-Studie demonstrierte, dass es einen monotonen Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-C und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gab und dieser sogar in LDL-C-Wertebereiche von unter 0,5 mmol/L bzw. ca. 19 mg/dl Bestand hatte (Abbildung 3-9). Gleichzeitig wurden keine erhöhten Sicherheitssignale bei Patienten mit solch niedrigen LDL-C-Werten festgestellt (Giugliano et al. 2017b).




Quelle: (Giugliano et al. 2017b)

Abbildung 3-9: Verhältnis zwischen der erreichten LDL-C-Konzentration 4 Wochen nach Randomisierung und dem Risiko für den primären (A) oder sekundären (B) kombinierten Wirksamkeitsendpunkt

Der primäre Kombinationsendpunkt setzte sich aus Herz-Kreislauf-Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronarer Revaskularisation oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, der sekundäre Schlüsselendpunkt aus Herz-Kreislauf-Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall zusammen. Die rote Linie stellt die adjustierte Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis dar, die blauen Bereiche repräsentieren das 95 %-KI des Schätzers aus dem Regressionsmodell.

Zusammenfassend kann daher Folgendes festgehalten werden:

- Die Erreichung des LDL-C-Zielwertes von 70 mg/dl sollte nur als Mindestkriterium für die Prävention von weiteren kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko interpretiert werden (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016).

- Analysen der TNT-, IMPROVE-IT- und FOURIER-Studie zeigten, dass eine weitere und deutliche Unterschreitung des LDL-C-Zielwertes von 70 mg/dl zusätzlich zu einer weiteren Senkung des kardiovaskulären Risikos führt und daher das Erreichen niedriger LDL-C-Werte als ein wichtiges Behandlungsziel betrachten werden sollte ((Giugliano et al. 2015); preliminary data) (LaRosa et al. 2007, Giugliano et al. 2017c).

- Ein monotoner Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-C und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte sogar bis unterhalb von 0,5 mmol/l bzw. ca. 19 mg/dl LDL-C festgestellt werden, ohne dass es dabei zu zusätzlichen Sicherheitssignalen gekommen wäre (Giugliano et al. 2017b).

Für die Hochrechnung der Zielpopulation und der Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen wird daher postuliert, dass für alle Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko ein LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl als erstrebenswert gilt und es für jeden Patienten von Vorteil ist, diesen Zielwert so weit wie möglich zu unterschreiten (d.h. eine größere Reduktion des LDL-C bei Unterschreitung des Zielwertes von 70 mg/dl ist immer zu bevorzugen).

*Umsetzung von Kriterium 2 in der IMS® Disease Analyzer Datenbank*

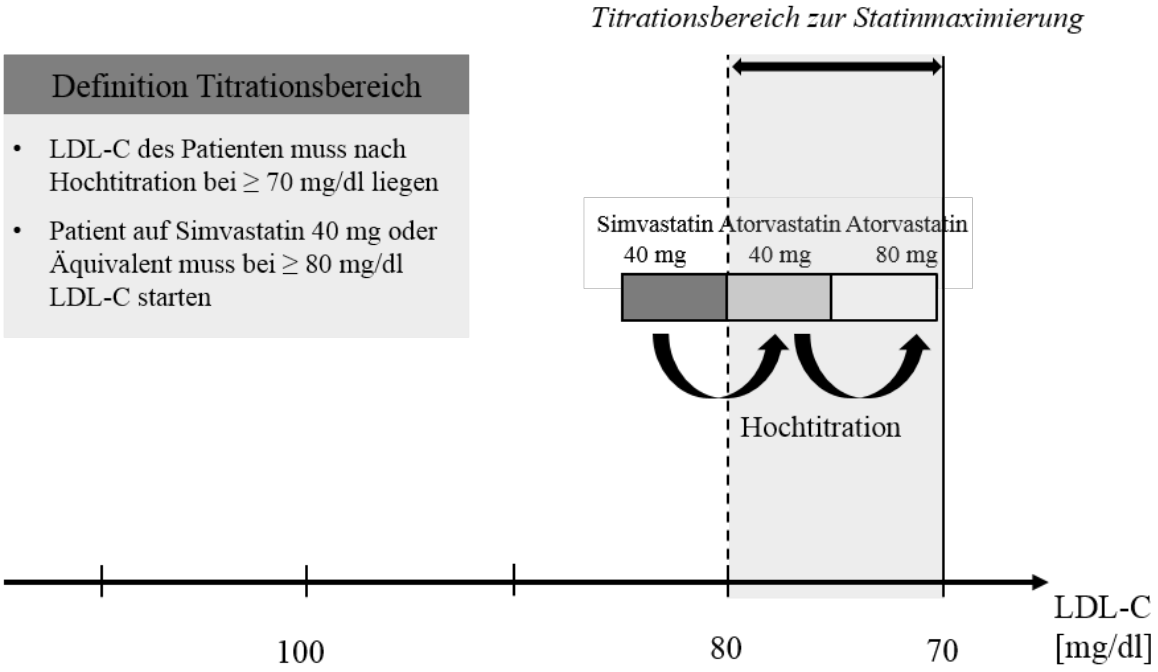
Ausgehend von einer Gesamtzahl von 7.003.521 Patienten, die eine diagnostizierte primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie (Kriterium 1) auf Bevölkerungsebene aufweisen, wurden zur Umsetzung von Kriterium 2 zunächst alle Patienten mit einem dokumentierten LDL-C-Wert herangezogen. Im Untersuchungszeitraum wiesen 4.305.483 Patienten (95 %-KI: 4.278.069; 4.333.071) einen dokumentierten LDL-C-Wert auf. Von dieser Zahl an Patienten wurden nun alle ausgewählt, die ihren LDL-C-Zielwert bislang nicht unterschreiten konnten. Um die Anzahl der Patienten in diesem Schritt allerdings korrekt abzubilden, musste sichergestellt werden, dass auch die Behandlungsrealität von Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie berücksichtigt wird. Gemäß der Arzneimittelrichtlinie, Anlage III zur Verordnung von Lipidsenkern bzw. Statinen, dürfen Lipidsenker nur bei Patienten mit bestehenden vaskulären Erkrankungen (z.B. KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) oder bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko eingesetzt werden (d.h. über 20 % Wahrscheinlichkeit ein Ereignis innerhalb der nächsten 10 Jahre zu erleiden auf Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Die Gabe von Lipidsenkern wie Statinen und anderen Lipidsenkern wird in der Zulassung als Voraussetzung zur Verordnung von Evolocumab benannt.

Dadurch wird klar, dass es sich bei den Patienten in der Zielpopulation ausschließlich um Patienten mit einem mindestens hohen kardiovaskulären Risiko handelt.

Weiterhin wird in der Zulassung gefordert, dass Evolocumab erst nach Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie verabreicht werden kann. Untersuchungen der Verordnungsdaten der Statine auf Basis des IMS® Disease Analyzers ergaben, dass ca. 70 % der Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko bedingt durch einen vorangegangenen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder eine pAVK in Verbindung mit weiteren Risikofaktoren wie einem Diabetes mellitus Typ II nur mit einer moderaten Statindosis von Simvastatin 40 mg oder einem äquivalenten Statin (Atorvastatin 20 mg, Lovastatin 80 mg, Pitavastatin 4 mg, Rosuvastatin 5 mg) behandelt wurden (Amgen GmbH 2017a). Würden nun lediglich hochdosierte Statine (Atorvastatin 40 bis 80 mg oder ein äquivalentes Statin) in die Hochrechnung miteinbezogen, so würde die tatsächliche Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Evolocumab infrage kommt, unterschätzt werden. Eine moderate Statindosis kann jedoch auch eine maximal tolerierbare Statindosis darstellen, sofern Arzt und Patient dies z.B. aufgrund von beobachteten und dokumentierten Nebenwirkungen herausgefunden haben. Theoretisch kann die moderate Statindosis aber noch bis zu einer Maximaldosis von Atorvastatin 80 mg erhöht werden (Rosuvastatin 40 mg wird in der Hochrechnung nicht berücksichtigt, da diese Dosis nach Untersuchungen auf Basis der IMS® Disease Analyzer Datenbank nicht in Deutschland verwendet wird).

Um die Patienten, die mit einer moderaten Statindosis im Sinne von Simvastatin 40 mg oder einem Äquivalent behandelt wurden zu berücksichtigen und gleichzeitig die Forderung der Fachinformation nach einer fehlenden LDL-C-Zielwerterreichung zu erfüllen, wurde eine mögliche Statinhochtitration in der Systematik der Hochrechnung für AWG A berücksichtigt. Diese unterlag folgenden Annahmen: Ausgehend von Simvastatin 40 mg oder einem Äquivalent kann die Statindosis eines Patienten bis zum Maximum von Atorvastatin 80 mg noch insgesamt zwei Mal verdoppelt werden. Die Statindosis des Patienten wird hierfür zunächst von Simvastatin 40 mg oder Äquivalent auf Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent (Simvastatin 80 mg und Rosuvastatin 10 mg) hochtitriert. Anschließend kann die Statindosis ein weiteres Mal von Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent auf Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent (Rosuvastatin 20 mg) hochtitriert werden. Beide Titrationsschritte gehen mit einer zusätzlichen LDL-C-Reduktion von im Mittel ca. 6 % einher (Shepherd 2002). Dies führt zu folgender Überlegung: Ein Patient mit einem LDL-C von ≥ 80 mg/dl, der Simvastatin 40 mg oder ein Äquivalent erhält, kann auch unter Berücksichtigung einer Maximierung der Statindosis auf Atorvastatin 80 mg nicht den LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl erreichen und ist gemäß Fachinformation somit für die Behandlung mit Evolocumab geeignet.

Abbildung 3-10 zeigt die Definition des Titrationsbereichs, oberhalb dessen die Behandlung von Patienten mit Evolocumab indiziert ist. Für die Umsetzung von Kriterium 2 mithilfe der IMS® Disease Analyzer Daten, wurden daher alle Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 80 mg/dl in die Quantifizierung der Zielpopulation eingeschlossen. Hochgerechnet auf die Ebene der Gesamtbevölkerung ergab dies eine Anzahl von 3.735.072 Patienten (95 %-KI: 3.709.527; 3.760.792).




Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3-10: Definition eines Titrationsbereich zur Statinmaximierung

Eine Behandlung mit Simvastatin 40 mg oder einem Äquivalent kann in zwei Schritten auf eine maximale Statintherapie mit Atorvastatin 80 mg hochtitriert werden. Beide Schritte führen zu einer maximalen Senkung des LDL-C von im Mittel jeweils zusätzlichen 6 % (Shepherd 2002). Demnach können Patienten mit einem LDL-C ≥ 80 mg/dl, die mit Simvastatin 40 mg behandelt werden, den LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl nicht erreichen und kommen gemäß Fachinformation für eine Behandlung mit Evolocumab infrage.

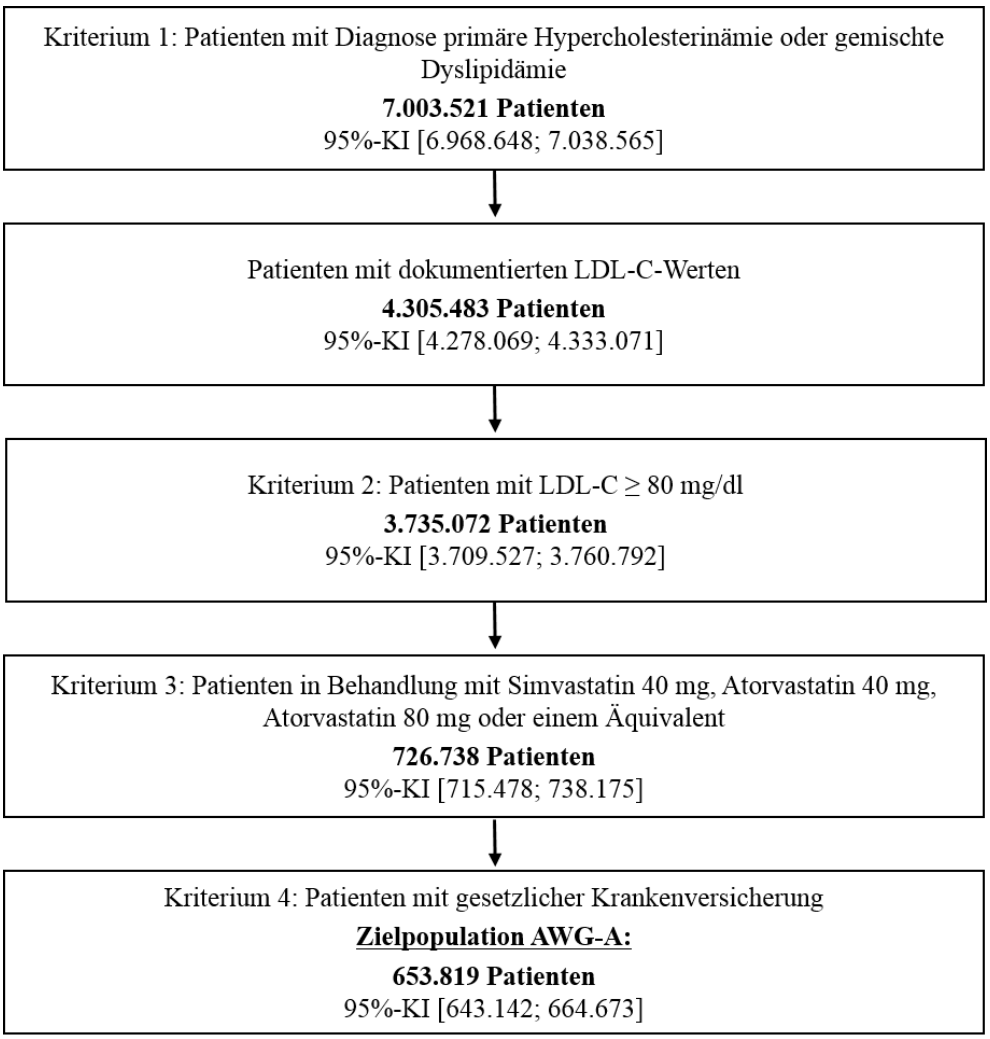
*Zu Kriterium 3: Die Patienten erhalten eine maximal tolerierbare Statintherapie zusätzlich zur diätetischen Therapie*

Ausgehend von der Anzahl an Patienten, deren LDL-C mindestens 80 mg/dl betrug, wurden nun die Patienten herangezogen, die mindestens mit Simvastatin 40 mg, einem äquivalenten[7] Statin (nach LDL-C-Senkungspotenzial) oder mit einer höheren Statindosierung im Sinne von Atorvastatin 40 oder 80 mg oder Äquivalent[8,9] behandelt worden waren[10]. Dies ergab eine Anzahl an Patienten auf Bevölkerungsebene in Höhe von 726.738 (95 %-KI: 715.478; 738.175).

[7] Äquivalente für Simvastatin 40 mg: Simvastatin 60 mg, Atorvastatin 20 mg, Atorvastatin 30 mg, Lovastatin 80 mg, Pitavastatin 4 mg, Rosuvastatin 5 mg
[8] Äquivalente für Atorvastatin 40 mg: Rosuvastatin 10 mg, Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 60 mg
[9] Äquivalent für Atorvastatin 40 mg: Rosuvastatin 20 mg
[10] Simvastatin 60 mg, Atorvastatin 30 mg und 60 mg, Rosuvastatin 5 mg und 10 mg sind hinsichtlich ihres Senkungspotenzials nicht exakt gleich mit der angegebenen primären Substanz in derselben Kategorie. Ihr Senkungspotential befindet sich jedoch im Spektrum zwischen Simvastatin 40 mg und Atorvastatin 80 mg

*Zu Kriterium 4: Die Patienten sind in der GKV versichert*

Von den 726.738 Patienten, die eine Diagnose mit einer primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie, einen dokumentierten LDL-C-Wert von mindestens 80 mg/dl und eine Behandlung mit mindestens Simvastatin 40 mg oder Äquivalent aufwiesen, waren 653.819 (95 %-KI: 643.142; 664.673) in der GKV versichert. Dies stellt die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation zur Behandlung mit Evolocumab nach Anwendung aller Kriterien der Fachinformation dar. Abbildung 3-11 gibt einen Überblick über die einzelnen Schritte zur Bestimmung der Zielpopulation unter Angabe der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle. Alle 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Annahme einer Multinomialverteilung der Patientenzahlen und unter Verwendung der Wilson-Formel berechnet.




Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3-11: Herleitung der GKV-Zielpopulation (AWG A)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 bedeutsamen Zusatznutzen** | **Ausmaß des Zusatznutzens** | **Anzahl der Patienten in der GKV** |
|---|---|---|---|
| Evolocumab für die ZVT maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie | Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen. | Beträchtlich | 197.269[a]<br>95 %-KI<br>[196.412; 198.129] |
| a: In AWG A weichen die Zielpopulation und die Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen voneinander ab.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Aufgrund des Mangels an belastbaren, vergleichbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zur validen Schätzung der Anzahl an Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie in Deutschland (siehe Abschnitt 3.2.3), wurde die Bestimmung der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ebenfalls auf Basis von Daten des IMS® Disease Analyzers durchgeführt.

Hierfür wurde eine ähnliche Vorgehensweise wie in Abschnitt 3.2.4 zur Bestimmung der Zielpopulation gewählt. Die Bestimmung der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen beschränkt sich im Gegensatz zum Vorgehen in Abschnitt 3.2.4 auf Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko bzw. einem kardiovaskulären Risikoprofil entsprechend der FOURIER-Studie, also Patienten mit einem kardiovaskulären Vorereignis (Kriterium 3) und einer bestimmten Risikofaktor-Konstellation (Kriterium 4). Hiermit wurde sichergestellt, dass Patienten identifiziert werden, für die aufgrund der Daten aus der FOURIER-Endpunktstudie ein klar nachgewiesener Zusatznutzen durch die Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zum Komparator besteht.

Für AWG A werden aus der Population der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko gemäß den FOURIER-Kriterien anschließend diejenigen ausgewählt, die einen LDL-C-Wert < 130 mg/dl aufweisen (Kriterium 7). Der Grund hierfür ist, dass Patienten, die ein LDL-C von weniger als 130 mg/dl aufweisen, ihren LDL-C-Zielwert nach Ausschöpfung jedweder medikamentöser lipidsenkender Therapien (Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate zusätzlich zu Statinen) ggf. noch erreichen können. Damit qualifizieren sich diese Patienten für eine Behandlung mit Evolocumab gemäß der Definition der Patientenpopulation in AWG A. Patienten, die ein LDL-C von größer gleich 130 mg/dl aufweisen, können auch nach Ausschöpfung jedweder medikamentöser lipidsenkender Therapien (Ezetimib, Anionen-austauscher und Fibrate zusätzlich zu Statinen) ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen. Diese Patienten qualifizieren sich daher nur noch für eine Behandlung mittels Lipidapherese und werden aus diesem Grund separat in AWG B dargestellt.

Zusätzlich zu den Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko ist Evolocumab zur Behandlung von Patienten mit homozygoter oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen kein kardiovaskuläres Ereignis oder eine vaskuläre Erkrankung vorliegen muss, zugelassen. Auch die Verordnungseinschränkung zu Evolocumab gemäß Arzneimittelrichtlinie, Anlage III des G-BA weist diese Patientengruppen eindeutig als behandlungsfähig aus (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Der Einbezug dieser Patientengruppen in die Quantifizierung der Zielpopulation gestaltet sich jedoch aufgrund der unzureichenden Identifizierbarkeit der Patienten mit familiäre Hypercholesterinämie schwierig. Dies liegt vor allem daran, dass ein großer Teil der Patienten mit familiäre Hypercholesterinämie ohne kardiovaskuläres Ereignis gar nicht als solche diagnostiziert werden und daher in einer Datenbankstudie auf Basis von ICD-10-Codes nicht identifiziert werden können (Scheidt-Nave et al. 2013). Auf eine explizite Darstellung dieser Patientengruppen wird daher in der folgenden Hochrechnung zur Bestimmung der Zielpopulation verzichtet. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in der GKV liegt unter Berücksichtigung dieser Patientengruppen daher tatsächlich höher als in der folgenden Darstellung gezeigt. Die folgende Darstellung bezieht sich aus den genannten Gründen lediglich auf Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie und sehr hohem kardiovaskulären Risiko aufgrund einer kardiovaskulären Vorerkrankung. Für die Quantifizierung der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in AWG A mussten insgesamt sieben Kriterien erfüllt sein:

1. Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

2. Die Patienten erreichen ihre LDL-C-Ziele nicht.

3. Die Patienten hatten in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt oder einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall erlitten oder die Diagnose symptomatische pAVK gestellt bekommen.

4. Die Patienten weisen zusätzlich mindestens einen majoren oder zwei minore Risikofaktoren auf.

5. Die Patienten erhalten eine maximal tolerierbare Statintherapie zusätzlich zur diätetischen Therapie.

6. Die Patienten haben einen LDL-C-Wert < 130 mg/dl.

7. Die Patienten sind in der GKV versichert.

Die Hochrechnung der Zielpopulation erfolgte wie auch in Abschnitt 3.2.4 auf Basis der IMS® Disease Analyzer Datenbank, die auf einem Panel von insgesamt 2.500 Praxen beruht (Amgen GmbH 2017a). Zur Abbildung der sieben relevanten Kriterien wurden entsprechende Filter in der IMS® Disease Analyzer Datenbank gesetzt, die im Folgenden vorgestellt werden. Das Vorgehen zur Quantifizierung der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen hinsichtlich der Kriterien 1, 2, 5 und 7 ist identisch zum Vorgehen zur Bestimmung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nicht alle Details des Vorgehens zu diesen Kriterien im folgenden Abschnitt wiederholt. Diese können in voller Detailtiefe in Abschnitt 3.2.4 nachvollzogen werden.

**Herleitung der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand des IMS® Disease Analyzers**

*Zu Kriterium 1: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie*

Das Vorgehen unter Kriterium 1 ist identisch zum Vorgehen bezüglich Kriterium 1 in Abschnitt 3.2.4 zur Bestimmung der Zielpopulation. Auf Basis einer Stichprobe aus der IMS® Disease Analyzer Datenbank von 770 Praxen mit 946 Hausärzten wurde die Quantifizierung der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für den 1-Jahreszeitraum 04/2016 bis 03/2017 vorgenommen. Zur Erfüllung von Kriterium 1 wurden männliche und weibliche Erwachsene ab 18 Jahren mit einer ICD-10-Diagnose für Hypercholesterinämie[11] oder gemischte Dyslipidämie[12] herangezogen. Die ICD-10-Diagnosen mussten dabei innerhalb des 3-Jahreszeitraums von 04/2014 bis 03/2017 gestellt worden sein.

Die Hochrechnung auf die Ebene der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgte anschließend durch die Multiplikation der in der Datenbank identifizierten Anzahl an Patienten in der Zielpopulation mit einem Hochrechnungsfaktor. Der Hochrechnungsfaktor betrug (53.703/946)*(1-0,186) = 46,2.

[11] E78.0: reine Hypercholesterinämie
[12] E78.2: gemischte Hyperlipidämie, E78.4: sonstige Hyperlipidämien, E78.5: nicht näher bezeichnete Hyperlipidämie, E78.8: Sonstige Störungen des Lipidstoffwechsels und E78.9: nicht näher bezeichnete Störung des Lipidstoffwechsels

Die Multiplikation des Hochrechnungsfaktors mit der in der IMS® Disease Analyzer Datenbank identifizierten Anzahl an Patienten mit einer ICD-10-Diagnose für eine Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie ergab eine Gesamtzahl an Patienten mit einer diagnostizierten Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie auf Bevölkerungsebene von 151.560*46,2 = 7.003.521 (95 %-KI: 6.968.648; 7.038.565) bezogen auf den Zeitraum 04/2016 bis 03/2017.

*Zu Kriterium 2: Die Patienten erreichen ihre LDL-C-Ziele nicht*

Zur Definition der LDL-C-Ziele gilt analog die Argumentation aus dem Unterabschnitt "Bedeutung und Definition des LDL-C-Zielwertes für die Hochrechnung der Zielpopulation" aus Abschnitt 3.2.4. Die Umsetzung von Kriterium 2 erfolgte in identischer Art und Weise zu Abschnitt 3.2.4.

Ausgehend von einer Gesamtzahl von 7.003.521 Patienten, die eine diagnostizierte primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie (Kriterium 1) auf Bevölkerungsebene aufweisen, wurden zur Umsetzung von Kriterium 2 zunächst alle Patienten mit einem dokumentierten LDL-C-Wert herangezogen. Im Untersuchungszeitraum wiesen 4.305.483 Patienten (95 %-KI: 4.278.069; 4.333.071) einen dokumentierten LDL-C-Wert auf. Von dieser Zahl an Patienten wurden nun alle ausgewählt, die ihren LDL-C-Zielwert bislang nicht unterschreiten konnten. Entsprechend der Argumentation in Abschnitt 3.2.4 wurden nach Berücksichtigung eines Titrationsbereichs alle Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 80 mg/dl in die Quantifizierung der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen eingeschlossen. Hochgerechnet auf die Ebene der Gesamtbevölkerung ergab dies eine Anzahl von 3.735.072 Patienten (95 %-KI: 3.709.527; 3.760.792).

*Zu Kriterium 3: Die Patienten hatten in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt oder einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall erlitten oder die Diagnose symptomatische pAVK gestellt bekommen*

In die FOURIER-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die vor Beginn der Studie einen Myokardinfarkt oder einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall erlitten hatten oder bei denen eine symptomatische pAVK diagnostiziert wurde (Sabatine et al. 2017). Zur Identifikation dieser Patienten in der IMS® Disease Analyzer Datenbank wurden im 3-Jahreszeitraum 04/2014 bis 03/2017 alle ICD-10-Codes[13] herangezogen, mit denen die genannten Ereignisse/Erkrankungen kodiert werden. Nach Anwendung dieser ICD-10-Codes ergab sich eine Anzahl von 902.611 (95 %-KI: 890.055; 915.344) Patienten, die eine diagnostizierte primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie, einen LDL-C-Wert über 80 mg/dl und einen diagnostizierten Myokardinfarkt, nicht-hämorrhagischen Schlaganfall oder eine pAVK hatten.

[13] Myokardinfarkt: alle I21, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I25.0-I25.2; Schlaganfall: I63.0-I63.6, I63.8, I63.9, I64; pAVK: I70.2, I73.9

*Zu Kriterium 4: Die Patienten weisen zusätzlich mindestens einen majoren oder zwei minore Risikofaktoren auf*

Alle Patienten mit einem diagnostizierten Myokardinfarkt, nicht-hämorrhagischen Schlaganfall oder einer pAVK der FOURIER-Studie mussten, um sich für den Studieneinschluss zu qualifizieren, weitere ausgewählte kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen (Sabatine et al. 2017). Diese Risikofaktoren waren dabei entweder mindestens ein zusätzlicher majorer Risikofaktor oder mindestens zwei zusätzliche minore Risikofaktoren.

Die majoren Risikofaktoren waren: Diabetes mellitus Typ I oder II, Raucher, Alter ≥ 65 Jahre, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Indexereignis, zusätzlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall zum Indexereignis und symptomatische pAVK (falls der Patient sich über einen vergangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall qualifizierte). Alle Risikofaktoren konnten über ICD-10-Codes[14] oder die in der IMS® Disease Analyzer Datenbank vorhandenen Variablen abgebildet werden. Lediglich die Variable Raucherstatus war nicht in der IMS® Disease Analyzer Datenbank verfügbar. Durch den Entfall dieser Variable kam es tendenziell zu einer Unterschätzung der Anzahl an Patienten in der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Der Risikofaktor Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Indexereignis wurde als Auftreten eines Ereignisses im Zeitraum von 6 Monaten vor der Untersuchungsperiode 04/2016 bis 03/2017 definiert.

Die minoren Risikofaktoren waren nicht-myokardbezogene koronare Revaskularisierung, residuale atherosklerotische Herzkrankheit, HDL-C < 40 mg/dl (Männer), < 50 mg/dl (Frauen), hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) > 2.0 mg/L, LDL-C ≥ 130 mg/dl oder Nicht-HDL-C ≥ 160 mg/dl und metabolisches Syndrom. Auch diese Risikofaktoren wurden über ICD-10-Codes[15] oder die in der IMS® Disease Analyzer Datenbank vorhandenen Variablen abgebildet. Nicht in der IMS® Disease Analyzer Datenbank vorhanden waren die Variablen für die nicht-myokardbezogene koronare Revaskularisierung, das HDL-C und das hsCRP. Der Entfall dieser Variablen führte tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenpopulation.

Nach Anwendung aller Kriterien zur Identifikation der Patienten mit zusätzlichen majoren und minoren Risikofaktoren ergab sich eine Anzahl von 805.340 Patienten (95 %-KI: 793.483; 817.374). Nach Anwendung von Kriterium 4 zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten mit diagnostiziertem Myokardinfarkt, nicht-hämorrhagischem Schlaganfall oder einer pAVK auch weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweist. Dies weist auf das sehr hohe Risiko dieser Patienten für das Auftreten weiterer kardiovaskulärer Ereignisse hin.

[14] Diabetes mellitus Typ I und II: alle E10; alle E11; Myokardinfarkt: alle I21, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I25.0-I25.2; Schlaganfall: I63.0-I63.6, I63.8, I63.9, I64; pAVK: I70.2, I73.9
[15] Residuale atherosklerotische Herzkrankheit: alle I25.1; Metabolisches Syndrom: E88.9

*Zu Kriterium 5: Die Patienten erhalten eine maximal tolerierbare Statintherapie zusätzlich zur diätetischen Therapie*

Von den 805.340 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, wurden nun die Patienten herangezogen, die mindestens mit Simvastatin 40 mg, einem äquivalenten[16] Statin (nach LDL-C-Senkungspotential) oder mit einer höheren Statindosierung von Atorvastatin 40 mg oder 80 mg oder einem Äquivalent[17,18] behandelt worden waren[19]. Die Anwendung von Kriterium 5 ergab auf Bevölkerungsebene eine Anzahl von 262.609 Patienten (95 %-KI: 255.871; 269.524).

*Zu Kriterium 6: Die Patienten haben einen LDL-C-Wert < 130 mg/dl*

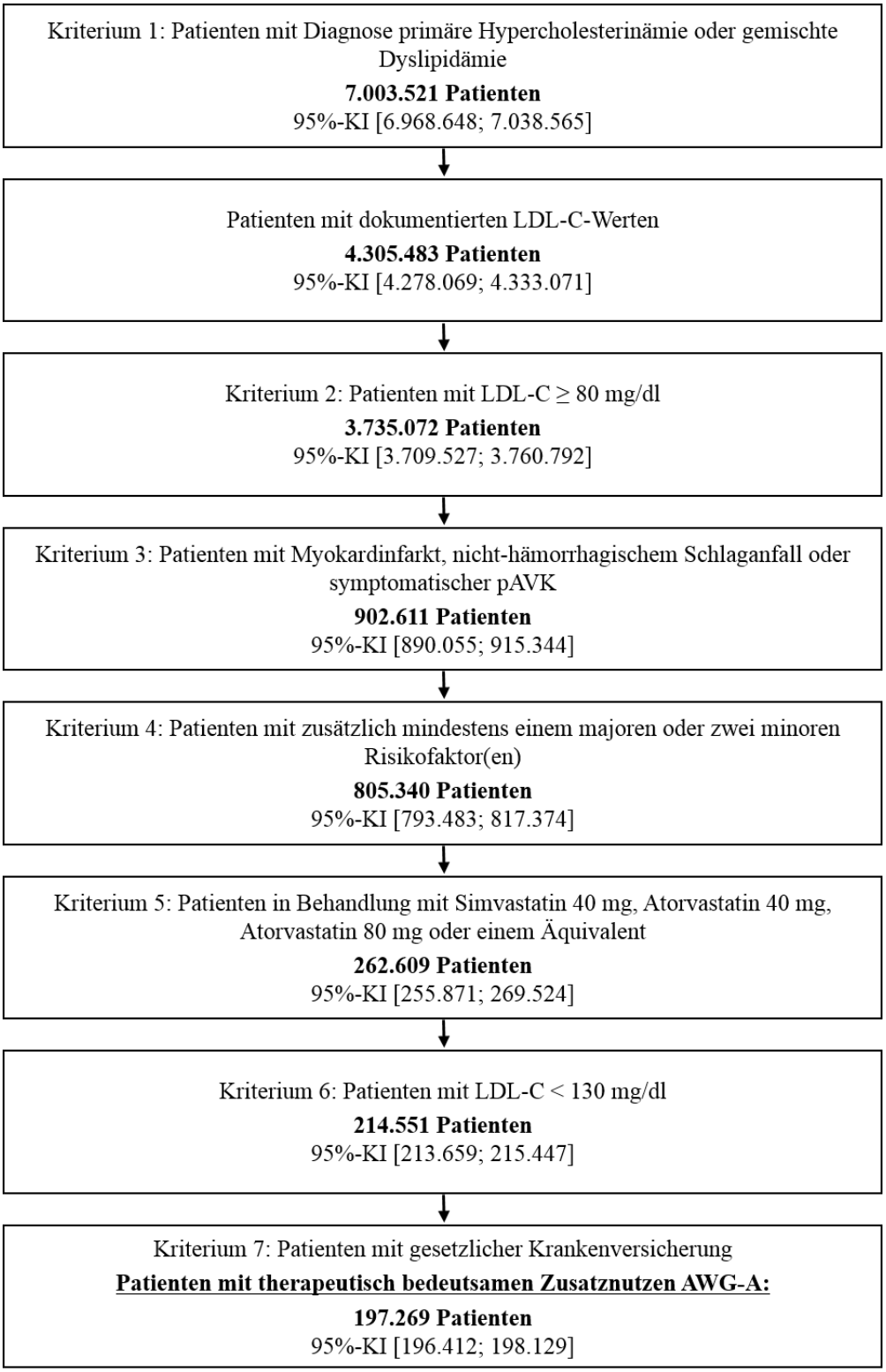
Von den 262.609 Patienten wiesen 214.551 Patienten (95 %-KI: 213.659; 215.447) einen LDL-C-Wert von < 130 mg/dl auf. Folglich ist dies die Anzahl der Patienten, für die in AWG A ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

*Zu Kriterium 7: Die Patienten sind in der GKV versichert*

Insgesamt waren von den 214.551 Patienten 197.269 Patienten (95 %-KI: 196.412; 198.129) in der GKV versichert. Folglich ist dies die Anzahl der Patienten, für die in AWG A ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Abbildung 3-12 gibt einen Überblick über die einzelnen Schritte zur Bestimmung der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in AWG A.

[16] Äquivalente für Simvastatin 40 mg: Simvastatin 60 mg, Atorvastatin 20 mg, Atorvastatin 30 mg, Lovastatin 80 mg, Pitavastatin 4 mg, Rosuvastatin 5 mg
[17] Äquivalente für Atorvastatin 40 mg: Rosuvastatin 10 mg, Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 60 mg
[18] Äquivalent für Atorvastatin 40 mg: Rosuvastatin 20 mg
[19] Simvastatin 60 mg, Atorvastatin 30 mg und 60 mg, Rosuvastatin 5 mg und 10 mg sind hinsichtlich ihres Senkungspotenzials nicht exakt gleich mit der angegebenen primären Substanz in derselben Kategorie. Ihr Senkungspotential befindet sich jedoch im Spektrum zwischen Simvastatin 40 mg und Atorvastatin 80 mg




Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3-12: Herleitung der GKV-Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (AWG A)

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 23.01.2018 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie liefern, in folgenden Leitliniendatenbanken:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (http://www.awmf.org/)

- Leitlinien-Informations- und Recherchedienst des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (http://www.leitlinien.de/)

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

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten am 23.01.2018 Handrecherchen über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z.B. „familiäre/nicht-familiäre Hypercholesterinämie“, „heterozygote familiäre Hypercholesterinämie“, „gemischte Dyslipidämie“ oder „kardiovaskuläres Risiko“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu identifizieren.

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

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung,
- Medikamentöse Therapie der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie,
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Die Daten zur Epidemiologie wurden am 23.01.2018 auf den Internetseiten des RKI (www.rki.de) und der Internetseite des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) recherchiert. Weiterhin wurden verschiedene Veröffentlichungen zu den deutschen Studien DEGS1 (Scheidt-Nave et al. 2013), GEMCAS (Steinhagen-Thiessen et al. 2008), EUROASPIRE I, II und III (Prugger et al. 2012), CoRiMa (Geller et al. 2007), MONICA (Keil et al. 1998), DETECT (Böhler et al. 2007), von Assmann et al. (Assmann et al. 2006), Dippel et al. (Dippel et al. 2017), von Schmidt et al. (Schmidt et al. 2017) und von Tiffe et al. (Tiffe et al. 2017) herangezogen.

Ergänzend hierzu wurde am 23.01.2018 eine Recherche in den Suchmaschinen Google und Google Scholar sowie in der Literaturdatenbank MEDLINE (Suchoberfläche PubMed) durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden dabei „prevalence“, „incidence“ + „hypercholesteraemia“ bzw. „hypercholesteremia“ und „dyslipidemia“ bzw. „dislipidaemia“ und „germany“ verwendet. Die Recherche wurde nicht systematisch durchgeführt. Treffer wurden online gescreent.

Aufgrund der schwierigen Datenlage bei öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz wurde eine nicht-interventionelle Datenbankstudie auf Basis des IMS® Disease Analyzers herangezogen, um die gesuchten Maßzahlen zu bestimmen (Amgen GmbH 2017a).

### 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. Adiels M., Olofsson S.O., et al. 2008. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28(7): 1225-1236.
2. Allahverdian S., Pannu P.S., et al. 2012. Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. Cardiovasc Res 95(2): 165-172.
3. Amgen. 2017. Amgen Announces Repatha® (Evolocumab) Significantly Reduced The Risk Of Cardiovascular Events In FOURIER Outcomes Study. https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/02/amgen-announces-repatha-evolocumab-significantly-reduced-the-risk-of-cardiovascular-events-in-fourier-outcomes-study
4. Amgen Europe B.V. 2017. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. (Stand: 02/2017).
5. Amgen GmbH. 2017a. IMS® Disease Analyzer. Data on file.
6. Amgen GmbH. 2017b. Prävalenz und Inzidenz auf Basis einer IMS-Datenanalyse. Data on file.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2012. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Bonn, Triple MPR Group GmbH.
8. Assmann G. 2002. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. Circulation 105(3): 310-315.
9. Assmann G., Benecke H., et al. 2006. Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterolemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events including Physicians' Experience and Evaluation). European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 13(5): 776-783.
10. Assmann G., Schulte H., et al. 2007. Assessing Risk of Myocardial Infarction and Stroke: New Data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. European Journal of Clinical Investigation 37(12): 925-932.
11. Austin M.A., Hutter C.M., et al. 2004. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. Am J Epidemiol 160(5): 421-429.
12. Ballantyne C.M., Herd J.A., et al. 1999. Influence of Low HDL on Progression of Coronary Artery Disease and Response to Fluvastatin Therapy. Circulation 99(6): 736-743.
13. Bangalore S., Breazna A., et al. 2015. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. J Am Coll Cardiol 65(15): 1539-1548.
14. Benjamin E.J., Blaha M.J., et al. 2017. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 135(10): e146-e603.

15. Bennett D.A., Krishnamurthi R.V., et al. 2014. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study. Glob Heart 9(1): 107-112.
16. Bentzon J.F., Otsuka F., et al. 2014. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res 114(12): 1852-1866.
17. Bhatt D.L., Eagle K.A., et al. 2010. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA 304(12): 1350-1357.
18. Bluher M. & Stumvoll M. 2006. Rolle von Muskulatur und Fettgewebe in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes. Dtsch Med Wochenschr 131 Suppl 8: S231-235.
19. Böhler S., Scharnagl H., et al. 2007. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. Atherosclerosis 190(2): 397-407.
20. Bohula E.A., Morrow D.A., et al. 2017. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. Journal of the American College of Cardiology 69(8): 911-921.
21. Briel M., Ferreira-Gonzalez I., et al. 2009. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. BMJ 338: b92.
22. Brown M.S. & Goldstein J.L. 1985. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232(4746): 34-47.
23. Buja M.L. 2013. The Pathobiology of Acute Coronary Syndromes. Texas Heart Institute Journal 40(3): 221-228.
24. Bundesministerium für Bildung und Forschung. 2017. Herz-Kreislauf-Forschung, Bundesministerium für Bildung und Forschung.
25. Cannon C.P., Steinberg B.A., et al. 2006. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 48(3): 438-445.
26. Cannon C.P., Blazing M.A., et al. 2015. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine 372(25): 2387-2397.
27. Catapano A.L., Graham I., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal 37(39): 2999-3058.
28. Chapman M.J., Ginsberg H.N., et al. 2011. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 32(11): 1345-1361.
29. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. 2005. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data from 90,056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins. The Lancet 366(9493): 1267-1278.
30. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, Baigent C., et al. 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 376(9753): 1670-1681.
31. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. 2012. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. The Lancet 380(9841): 581-590.
32. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. 2015. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. The Lancet 385(9976): 1397-1405.
33. ClinicalTrials.gov. 2017. Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascUlar Risk Subjects (EBBINGHAUS).

34. Conroy R. 2003. Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project. European heart journal 24(11): 987-1003.
35. D'Agostino R.B., Sr., Vasan R.S., et al. 2008. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. Circulation 117(6): 743-753.
36. Davidson M.H., Maki K.C., et al. 2005. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation ProjecT Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. Am J Cardiol 96(4): 556-563.
37. Deedwania P., Barter P., et al. 2006. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. The Lancet 368(9539): 919-928.
38. Deutsche Herzstiftung. 2016. Deutscher Herzbericht.
39. Deutsches Ärzteblatt. 2003 Diagnose und Therapie der Schlaganfallbehandlung in Deutschland. 100, A2576-A2582
40. Diederichs C., Muhlenbruch K., et al. 2011. Predictors of dependency on nursing care after stroke: results from the Dortmund and Munster stroke registry. Dtsch Arztebl Int 108(36): 592-599.
41. Diodato M. & Chedrawy E.G. 2014. Coronary artery bypass graft surgery: the past, present, and future of myocardial revascularisation. Surg Res Pract 2014: 726158.
42. Dippel F.W., Parhofer K.G., et al. 2017. [Analysis of Secondary Data to Determine the Prevalence of Cardiovascular High Risk Patients with Hypercholesterolemia and Refractory Course of Treatment]. Dtsch Med Wochenschr 142(6): e34-e41.
43. Donnan G.A., Fisher M., et al. 2008. Stroke. The Lancet 371(9624): 1612-1623.
44. Downs J.R., Clearfield M., et al. 1998. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. JAMA 279(20): 1615.
45. Ericsson S., Berglund L., et al. 1997. The influence of age on low density lipoprotein metabolism: effects of cholestyramine treatment in young and old healthy male subjects. J Intern Med 242(4): 329-337.
46. Fellström B.C., Jardine A.G., et al. 2009. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 360(14): 1395-1407.
47. Ference B.A., Majeed F., et al. 2015. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol 65(15): 1552-1561.
48. Ference B.A., Ginsberg H.N., et al. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J.
49. Fox K.M., Kostev K., et al. 2017. Lack of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among high-risk patients using high or moderate intensity statin therapy in Germany. ESC Congress, Barcelona, Spain.
50. Francis A.A. & Pierce G.N. 2011. An Integrated Approach for the Mechanisms Responsible for Atherosclerotic Plaque Regression. Experimental Clinical Cardiology 16(3): 77-86.
51. Fruchart J.C., Sacks F.M., et al. 2008. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. Diab Vasc Dis Res 5(4): 319-335.

52. Fruchart J.C., Davignon J., et al. 2014. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovasc Diabetol 13: 26.
53. Gaede P., Vedel P., et al. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348(5): 383-393.
54. Gao W.Q., Feng Q.Z., et al. 2014. Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. BMC Cardiovasc Disord 14: 60.
55. Gattringer T., Niederkorn K., et al. 2014. Myocardial infarction as a complication in acute stroke: results from the austrian stroke unit registry. Cerebrovasc Dis 37(2): 147-152.
56. Geller J.C., Cassens S., et al. 2007. Achievement of guideline-defined treatment goals in primary care: the German Coronary Risk Management (CoRiMa) study. Eur Heart J 28(24): 3051-3058.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. (Stand 06/2017)
58. Genser B. & März W. 2006. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. Clin Res Cardiol 95(8): 393-404.
59. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2017a. Herzinfarkt - Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder,Tage je Fall). Gliederungsmerkmale: Jahre 2008, Deutschland, Geschlecht, ICD10. Zugriff: 31.05.2017. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_104/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_132/D.100/10102
60. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2017b. Schlaganfall - Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder,Tage je Fall). Gliederungsmerkmale: Jahre 2008, Deutschland, Geschlecht, ICD10. Zugriff: 01.06.2017. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_104/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_132/D.100/10102
61. Gitt A.K., Lautsch D., et al. 2016. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. Atherosclerosis 255: 200-209.
62. Giugliano R.P., Wiviott S.D., et al. 2015. Safety and efficacy of long term very low achieved LDL-C in the IMPROVE IT trial. London, United Kingdom. August
63. Giugliano R.P., Mach F., et al. 2017a. EBBINGHAUS: - A Cognitive Study of Patients Enrolled in the FOURIER Trial. American College of Cardiology – 66th Annual Scientific Session.

64. Giugliano R.P., Pedersen T.R., et al. 2017b. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. The Lancet.
65. Giugliano R.P., Wiviott S.D., et al. 2017c. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. JAMA Cardiol.
66. Goldberg A.C., Hopkins P.N., 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. J Clin Lipidol 5(3 Suppl): S1-8.
67. Goldstein J.L., Schrott H.G., et al. 1973. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 52(7): 1544-1568.
68. Goldstein J.L. & Brown M.S. 1987. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circulation 76(3): 504-507.
69. Goldstein J.L. & Brown M.S. 2015. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell 161(1): 161-172.
70. Goldstein L.B. & El Husseini N. 2011. Neurology and Cardiology: Points of Contact. Revista Española de Cardiología (English Edition) 64(4): 319-327.
71. Gould A.L., Davies G.M., et al. 2007. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. Clin Ther 29(5): 778-794.
72. Graham I., Atar D., et al. 2007. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 14 Suppl 2: E1-40.
73. Grundy S.M., Benjamin I.J., et al. 1999. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 100(10): 1134-1146.
74. Grundy S.M., Cleeman J.I., et al. 2004. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 110(2): 227-239.
75. Günster C., Klose J., et al. 2011. Versorgungs-Report 2011. Schwerpunkt: Chronische Erkrankungen, Schattauer (Stuttgart).
76. Hansson G.K. 2005. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine 352(16): 1685-1695.
77. Herrington W., Lacey B., et al. 2016. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. Circ Res 118(4): 535-546.
78. Hopkins P.N., Toth P.P., et al. 2011. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 5(3 Suppl): S9-17.
79. Jellinger P.S., Handelsman Y., et al. 2017. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary -

Complete Appendix to Guidelines available at http://journals.aace.com. Endocr Pract 23(4): 479-497.
80. Jones P.H., Davidson M.H., et al. 2003. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR**STELLAR = Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin. Trial). The American Journal of Cardiology 92(2): 152-160.
81. Josan K., Majumdar S.R., et al. 2008. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 178(5): 576-584.
82. Jungbauer J., von Cramon D.Y., et al. 2003. [Long-term life changes and stress sequelae for spouses of stroke patients]. Nervenarzt 74(12): 1110-1117.
83. Jüni P. & Siegrist J. 2012. 7.1 Herz-Kreislauf-Krankheiten.
84. Kaasenbrood L., Boekholdt S.M., et al. 2016. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. Circulation 134(19): 1419-1429.
85. Kataoka Y., Hammadah M., et al. 2015. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. Atherosclerosis 242(2): 490-495.
86. Kawamura A., Lombardi D.A., et al. 2007. Stroke complicating percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Circ J 71(9): 1370-1375.
87. Kearney P.M., Blackwell L., et al. 2008. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 371(9607): 117-125.
88. Keenan T.E. & Rader D.J. 2013. Genetics of lipid traits and relationship to coronary artery disease. Curr Cardiol Rep 15(9): 396.
89. Keil U., Liese A.D., et al. 1998. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. European heart journal 19: 1197-1207.
90. Keil U., Fitzgerald A.P., et al. 2005. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 102(25): 1-2; 1808-1812.
91. Khan A.R., Bavishi C., et al. 2017. Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes With Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 10(1).
92. Kikkert W.J., Hoebers L.P., et al. 2014. Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 113(2): 229-235.
93. Kolominsky-Rabas P.L., Heuschmann P.U., et al. 2006. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. Stroke 37(5): 1179-1183.
94. Koren M.J., Sabatine M.S., et al. 2017. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol.
95. Kotseva K., Wood D., et al. 2016. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol 23(6): 636-648.

96. LaRosa J.C., Grundy S.M., et al. 2007. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). Am J Cardiol 100(5): 747-752.
97. Laufs U. & Michailov G. 2016. The treatment reality for patients with hypercholesterolemia in Germany: a real-world retrospective analysis of patients at high risk of cardiovascular events. Manuscript draft.
98. Law M.R., Wald N.J., et al. 2003. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 326(7404): 1423.
99. Lewington S., Whitlock G., et al. 2007. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 370(9602): 1829-1839.
100. Liao J., O'Donnell M.J., et al. 2009. In-hospital myocardial infarction following acute ischaemic stroke: an observational study. Eur J Neurol 16(9): 1035-1040.
101. Libby P. 2002. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation 105(9): 1135-1143.
102. Lipinski M.J., Benedetto U., et al. 2016. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J 37(6): 536-545.
103. Lopez A.D., Mathers C.D., et al. 2006. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. The Lancet 367(9524): 1747-1757.
104. Lv H.L., Jin D.M., et al. 2014. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up. Pharmacol Res 81: 64-73.
105. Mehta R.H. & Eagle K.A. 1998. Secondary prevention in acute myocardial infarction. BMJ 316(7134): 838-842.
106. Michailov G. 2015. Pressemitteilung: Therapie der Hypercholesterinämie bei Hochrisikopatienten in Deutschland: Leitlinien vs. Versorgungsrealität, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
107. Miller M., Cannon C.P., et al. 2008. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol 51(7): 724-730.
108. Mora S., Glynn R.J., et al. 2010. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. Circulation 121(9): 1069-1077.
109. Mora S., Wenger N.K., et al. 2012. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. Circulation 125(16): 1979-1987.
110. Moran A.E., Forouzanfar M.H., et al. 2014. The Global Burden of Ischemic Heart Disease in 1990 and 2010: The Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 129(14): 1493-1501.
111. National Cholesterol Education Program National Heart L., and Blood Institute National Institutes of Health,. Report, F. 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): NIH Publication.
112. National Collaborating Centre for Primary Care. 2008. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Identification and Management of Familial Hypercholesterolaemia (FH). In: (editors). London. Royal College of General Practitioners (UK); Royal College of General Practitioners.
113. Ndrepepa G., Keta D., et al. 2010. Prognostic value of minimal blood flow restoration in patients with acute myocardial infarction after reperfusion therapy. Clin Res Cardiol 99(1): 13-19.
114. Ndrepepa G., Iijima R., et al. 2016. Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis. Am Heart J 177: 9-16.
115. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., et al. 2011. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Engl J Med 365(22): 2078-2087.
116. Nicholls S.J., Puri R., et al. 2016. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA 316(22): 2373-2384.
117. Nissen S.E., Nicholls S.J., et al. 2006. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis The ASTEROID Trial. JAMA 295.
118. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., 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. Eur Heart J 34(45): 3478-3490a.
119. Ohayon J., Finet G., et al. 2008. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. Am J Physiol Heart Circ Physiol 295(2): H717-727.
120. Orlic D., Kajstura J., et al. 2001. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proc Natl Acad Sci USA 98(18): 10344-10349.
121. Paramsothy P. & Knopp R. 2006. Management of dyslipidaemias. Heart 92(10): 1529-1534.
122. Parhofer K.G. 2016. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. Deutsches Ärzteblatt Int. 113: 261-268.
123. Pfeffer M.A., Sacks F.M., et al. 1999. Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE trial. Journal of the American College of Cardiology 33(1): 125-130.
124. Piepoli M.F., Hoes A.W., et al. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 252: 207-274.
125. Prugger C., Heidrich J., et al. 2012. Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Munster region. Dtsch Arztebl Int 109(17): 303-310.
126. Puri R., Nicholls S.J., et al. 2015. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. J Am Coll Cardiol 65(13): 1273-1282.

127. Puri R., Nissen S.E., et al. 2016. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). Am Heart J 176: 83-92.
128. Rader D.J., Cohen J., et al. 2003. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 111(12): 1795-1803.
129. Rader D.J. & Daugherty A. 2008. Translating Molecular Discoveries Into New Therapies for Atherosclerosis. Nature 451(7181): 904-913.
130. Ribeiro R.A., Ziegelmann P.K., et al. 2013. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. Int J Cardiol 166(2): 431-439.
131. Richter V., Rassoul F., et al. 2004. Age-dependence of lipid parameters in the general population and vegetarians. Z Gerontol Geriatr 37(3): 207-213.
132. Richter W.O. 2003 Praktische Hinweise zu Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen für den Arzt.
133. Robert Koch Institut. 2014. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«.
134. Ross R. 1999. Atherosclerosis--An Inflammatory Disease. New Englang Journal of Medicine 340(2): 115-126.
135. Sabatine M.S., Giugliano R.P., et al. 2015. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 372(16): 1500-1509.
136. Sabatine M.S., Giugliano R.P., et al. 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 376(18): 1713-1722.
137. Sacks F.M., Pfeffer M.A., et al. 1996. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 335(14): 1001-1009.
138. Scandinavian Simvastatin Survival Study. 1994. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344(8934): 1383-1389.
139. Scheidt-Nave C., Du Y., et al. 2013. [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56(5-6): 661-667.
140. Schmidt N., Schmidt B., et al. 2017. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. Atherosclerosis 266: 24-30.
141. Schwandt P. & Parhofer K.G. 2007. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention, Schattauer.
142. Shepherd J., Cobbe S.M., et al. 1995. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine 333(20): 1301-1308.
143. Shepherd J. 2002. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. Lancet 359(9325): 2271-2273.
144. Shepherd J., Barter P., et al. 2006. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care 29(6): 1220-1226.

145. Silverman M.G., Ference B.A., et al. 2016. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 316(12): 1289-1297.
146. Smolina K., Wright F.L., et al. 2012. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5(4): 532-540.
147. Statistisches Bundesamt. 2014. Gesundheit - Todesursachen in Deutschland.
148. Statistisches Bundesamt. 2015. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
149. Statistisches Bundesamt. 2016a. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - 2015. (Stand 11/2016) Fachserie 12(Reihe 6.2.1).
150. Statistisches Bundesamt. 2016b. 13. koordinierte Bevölkerungsberechnung für Deutschland. Zugriff: 16.08.2017. https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&a=18,65&v=2&o=2016v2&g
151. Steinhagen-Thiessen E., Bramlage P., et al. 2008. Dyslipidemia in primary care--prevalence, recognition, treatment and control: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). Cardiovasc Diabetol 7: 31.
152. Stockburger M., Maier B., et al. 2016. The Emergency Medical Care of Patients With Acute Myocardial Infarction. Dtsch Arztebl Int 113(29-30): 497-502.
153. Stone G.W., Maehara A., et al. 2011. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 364(3): 226-235.
154. Stone N.J., Robinson J.G., et al. 2014. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 129(25 Suppl 2): S1-45.
155. Suarez C., Zeymer U., et al. 2010. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. Vasc Med 15(4): 259-265.
156. Swiger K.J. & Martin S.S. 2015. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. Drug Saf 38(6): 519-526.
157. Teasell R.W. 1992. Long-Term Sequelae of Stroke. Canadian Family Physician 38: 381-382, 385-388.
158. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. 1998. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 339(19): 1349-1357.
159. Thune J.J., Signorovitch J.E., et al. 2011. Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction. Eur J Heart Fail 13(2): 148-153.
160. Tiffe T., Wagner M., et al. 2017. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study. BMC Cardiovasc Disord 17(1): 276.
161. Timmis G.C. & Timmis S.B.H. 1998. The Restoration of Coronary Blood Flow in Acute Myocardial Infarction. Journal of Interventional Cardiology 11(s5): S9-S17.
162. Toth P.P. 2010. Drug treatment of hyperlipidaemia: a guide to the rational use of lipid-lowering drugs. Drugs 70(11): 1363-1379.

163. Toth P.P., Farnier M., et al. 2016. Statin combination therapy and cardiovascular risk reduction. Future Cardiol 12(3): 289-315.
164. Touze E., Varenne O., et al. 2005. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke 36(12): 2748-2755.
165. Uranga R.M. & Keller J.N. 2010. Diet and age interactions with regards to cholesterol regulation and brain pathogenesis. Curr Gerontol Geriatr Res: 219683.
166. van den Bussche H., Berger K., et al. 2010. Inzidenz, Rezidiv, Pflegebedürftigkeit und Mortalität von Schlaganfall. Aktuelle Neurologie 37(03): 131-135.
167. Vanuzzo D. 2011. The Epidemiological Concept of Residual Risk. Internal Emergency Medicine 6 Suppl 1: 45-51.
168. Wadhera R.K., Steen D.L., et al. 2016. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. J Clin Lipidol 10(3): 472-489.
169. Wagner M., Tiffe T., et al. 2017. Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression - design and rationale of the STAAB cohort study. Eur J Prev Cardiol 24(5): 468-479.
170. Wald D.S. & Bestwick J.P. 2016. Preventive percutaneous coronary intervention and aspiration thrombectomy-updates in the management of ST-elevation myocardial infarction. J Thorac Dis 8(8): 1908-1912.
171. Wanner C., Krane V., et al. 2005. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 353(3): 238-248.
172. Ward S., Jones M.L., et al. 2005. Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence Statins for the Prevention of Coronary Events.
173. Waters D.D., Brotons C., et al. 2009. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Circulation 120(1): 28-34.
174. Williams K.J. & Tabas I. 1995. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15(5): 551-561.
175. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., et al. 1998. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation 97(18): 1837-1847.
176. Wong N.D., Patao C., et al. 2014. Preventable coronary heart disease events from control of cardiovascular risk factors in US adults with diabetes (projections from utilizing the UKPDS risk engine). Am J Cardiol 113(8): 1356-1361.
177. World Health Organization. 2016. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet. Zugriff: 07.04.2017. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/
178. Wu L. & Parhofer K.G. 2014. Diabetic dyslipidemia. Metabolism 63(12): 1469-1479.
179. Yoon Y.-s., Wecker A., et al. 2005. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. Journal of Clinical Investigation 115(2): 326-338.
180. Youngblom E., Pariani M., et al. 2014. Familial Hypercholesterolemia. GeneReviews(R). In: Pagon, R.A., Adam, M.P., Ardinger, H.H., Wallace, S.E., Amemiya, A., Bean, L.J.H., Bird, T.D., Ledbetter, N., Mefford, H.C., Smith, R.J.H.&Stephens, K. (editors). Seattle (WA). University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

## 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-6 bis 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 bedeutsamen Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient* ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Behandlungsmodus** | **Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)** | **Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)** |
|---|---|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel*** | | | | |
| Evolocumab (Repatha®) 140 mg/420 mg | Zielpopulation | Zyklisch: 1 x q2w/1 x q.m. | 26/12 | 1/1 |
| ***Medikamentöse lipidsenkende Therapie[a]*** | | | | |
| ***Cholesterinresorptionshemmer*** | | | | |
| Ezetimib (EZETROL®) | Zielpopulation | Kontinuierlich: 1 x q.d.[b] | 365 | 1 |
| ***Anionenaustauscher*** | | | | |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c] | Zielpopulation | Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-2 x q.d.[d] | 365 | 1 |
| Colestyramin (Quantalan®)[e] | Zielpopulation | Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-3 x q.d.[f] | 365 | 1 |
| ***Fibrate*** | | | | |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann®)[g] | Zielpopulation | Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1 x q.d.[h] | 365 | 1 |

*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.*

a: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen. Es bildet damit auch die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT und kann in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden.
b: Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/Tag.
c: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden.
d: Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 Tabletten pro Tag, wobei 3 Tabletten zweimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden oder 6 Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit.
e: Es sind Generika verfügbar.
f: Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Colestyramin für Erwachsene 1-4 Beutel q.d. bzw. maximal 6 Beutel q.d. Die Gabe sollte vor einer Hauptmahlzeit erfolgen, somit ergibt sich eine maximal dreimalige Einnahme mit bis zu 2 Beuteln q.d.

| 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) |
|---|---|---|---|---|
| g: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).<br>h: Gemäß Fachinformation wird 1 Retardkapsel täglich eingenommen.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

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

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Bei der Erkrankung Hypercholesterinämie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist. Bei allen Therapien handelt es sich um zyklisch oder kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien mit jeweils gemäß der Fachinformation individuell festgelegten Dosierungen (Amgen Europe B.V. 2017).

**Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab**

Gemäß der Fachinformation erfolgt die Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) mit Evolocumab mit 140 mg q2w oder mit 420 mg q.m., wobei beide Dosen klinisch gleichwertig sind (Amgen Europe B.V. 2017). Die Injektion erfolgt s.c. in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich und ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Injektion von 140 mg q2w s.c. erfolgt mit Hilfe eines Fertigpens, der zum Einmalgebrauch bestimmt ist. Zur Applikation von 420 mg q.m. s.c. können drei Fertigpens (mit einer jeweiligen Dosierung von 140 mg) nacheinander innerhalb von 30 min angewendet werden. Seit 01.05.2017 steht auch ein automatischer Minidosierer (AMD) zur Verfügung, der die 420 mg Dosierung über eine einzelne Patrone appliziert. Im Folgenden wird für die Behandlung mit 420 mg s.c. q.m. der automatische Minidosierer herangezogen, da er wirtschaftlicher ist als die Gabe von drei Fertigpens.

Evolocumab wird in AWG A in folgenden Kombinationen angewendet:

- mit einem Statin oder
- mit einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien.

Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Die Statintherapie wird im Folgenden nicht als Bestandteil der Jahrestherapiekosten der ZVT und des zu bewertenden Arzneimittels aufgeführt.

**Lipidsenkende medikamentöse Therapie**

Die im Folgenden dargestellten lipidsenkenden medikamentösen Therapien können in Kombination mit Evolocumab verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Es bildet damit auch die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT und kann in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden.

***Cholesterinresorptionshemmer***

Ezetimib wird im Regelfall einmal täglich (q.d.) in der Dosierung 10 mg als Tablette eingenommen. Bei einer Kombination mit einem Anionenaustauscher sollte die Einnahme mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme des Anionenaustauschers erfolgen (Merck Sharp & Dohme Limited 2016). Für Ezetimib liegen Outcome-Daten vor. So konnte in der IMPROVE-IT-Studie gezeigt werden, dass die Senkung des LDL-C-Wertes unter mindestens 70 mg/dl zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führte. Die Patienten erhielten eine Statintherapie (40 mg Simvastatin) zusammen mit Ezetimib (10 mg) bzw. Placebo im Kontrollarm (Giugliano et al. 2017). Durch die positive Evidenzlage für den Einsatz von Ezetimib zur LDL-Reduktion und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gilt Ezetimib auch als das Mittel der Wahl in der Zweitlinie (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Ezetimib sollte daher als nächste lipidsenkende Therapie eingesetzt werden, sofern der Patient nach Ausschöpfung einer maximal tolerierbaren Statindosis seinen LDL-C-Zielwert nicht erreichen kann.

***Anionenaustauscher***

Colesevelam wird im Regelfall mit vier bis sechs 625 mg Tabletten pro Tag in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib, zu den Mahlzeiten eingenommen. Beide Dosierungen können ein oder zweimal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Colesevelam kann gleichzeitig oder zeitlich getrennt mit Statinen oder mit Ezetimib verabreicht werden (Genzyme Europe B.V. 2017).

Colestyramin kann als Pulver (Beutel), bekannt unter dem Handelsnamen Quantalan oder als Kautablette (2.000 mg), bekannt unter dem Handelsname Lipocol-Merz, eingenommen werden. In der Pulverform wird Colestyramin im Regelfall mit 4.000 mg bis 16.000 mg vor den Hauptmahlzeiten, auf eine oder mehrere Tagesdosen verteilt, eingenommen. Die tägliche Maximaldosis beträgt 24.000 mg (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014). Die Einnahme der Kautablette kann ein bis zwölfmal täglich erfolgen (Merz Pharmaceuticals GmbH 2016).

Aufgrund der höheren Kosten der Dauerbehandlung mit der Kautablette, wird im Folgenden jedoch nur noch auf die Pulverform von Colestyramin (Quantalan®) eingegangen.

***Fibrate***

In Deutschland sind die Fibrate Fenofibrat, Bezafibrat und Gemfibrozil zugelassen. Im vorliegenden AWG wird Fenofibrat innerhalb dieser Festbetragsgruppe für die Kostenberechnung herangezogen. Die Leitsubstanz Gemfibrozil ist nur angezeigt, wenn Statine kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden und ist somit nicht für Patienten in diesem AWG geeignet. Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann) wird einmal täglich als Retardkapsel à 250 mg eingenommen (Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG 2016).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 bedeutsamen 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Behandlungsmodus** | **Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)** |
|---|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®) 140 mg/420 mg | Zielpopulation | Zyklisch: 1 x q2w/1 x q.m. | 26/12 |
| ***Medikamentöse lipidsenkende Therapie[a]*** | | | |
| ***Cholesterinresorptionshemmer*** | | | |
| Ezetimib (EZETROL®) | Zielpopulation | Kontinuierlich: 1 x q.d.[b] | 365 |
| ***Anionenaustauscher*** | | | |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c] | Zielpopulation | Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-2 x q.d.[d] | 365 |
| Colestyramin (Quantalan®)[e] | Zielpopulation | Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-3 x q.d.[f] | 365 |

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Behandlungsmodus** | **Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)** |
|---|---|---|---|
| ***Fibrate*** | | | |
| Fenofibrat<br>(Fenofibrat 250 retard Heumann®)[g] | Zielpopulation | Kontinuierlich:<br>Je nach Dosierung<br>1 x q.d.[h] | 365 |

*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.*

a: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen. Es bildet damit auch die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT und kann in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden.
b: Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/Tag.
c: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden.
d: Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 Tabletten pro Tag, wobei 3 Tabletten zweimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden oder 6 Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit.
e: Es sind Generika verfügbar.
f: Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Colestyramin für Erwachsene 1-4 Beutel q.d. bzw. maximal 6 Beutel q.d. Die Gabe sollte vor einer Hauptmahlzeit erfolgen, somit ergibt sich eine maximal dreimalige Einnahme mit bis zu 2 Beuteln q.d.
g: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).
h: Gemäß Fachinformation wird 1 Retardkapsel täglich eingenommen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei der Indikation Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischte Dyslipidämie handelt es sich um chronische Erkrankungen. Gemäß den Fachinformationen ist die Behandlungsdauer nicht eingeschränkt, weshalb eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist.

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

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

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)** | **Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)** | **Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)** |
|---|---|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel*** | | | | |
| Evolocumab (Repatha®) | Zielpopulation | 26<br><br>12 | 1 x 140 mg q2w<br><br>1 x 420 mg q.m. | 1 x 140 mg x 26 = 3.640 mg (26 Fertigpens)<br><br>1 x 420 mg x 12 = 5.040 mg (12 automatische Minidosierer) |
| ***Medikamentöse lipidsenkende Therapie[a]*** | | | | |
| ***Cholesterinresorptionshemmer*** | | | | |
| Ezetimib (EZETROL®) | Zielpopulation | 365 | 1 x 10 mg q.d. | 1 x 10 mg x 365 = 3.650 mg (365 Tabletten) |
| ***Anionenaustauscher*** | | | | |
| Colesevelam (Cholestagel®)[b] | Zielpopulation | 365 | 4 x 625 mg q.d. - 6 x 625 mg q.d.[f] | 4 x 625 mg x 365 = 912.500 mg (1.460 Filmtabletten) - 6 x 625 mg x 365 = 1.368.750 mg (2.190 Filmtabletten) |
| Colestyramin (Quantalan®)[d] | Zielpopulation | 365 | 1 x 4 g q.d. - 6 x 4 g q.d.[c] | 1 x 4 g x 365 = 1.460 g (365 Beutel) - 6 x 4 g x 365 = 8.760 g (2.190 Beutel) |

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)** | **Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)** | **Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)** |
|---|---|---|---|---|
| ***Fibrate*** | | | | |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann®)[e] | Zielpopulation | 365 | 1 x 250 mg q.d.[h] | 1 x 250 mg x 365 = 91.250 mg (365 Retardtabletten) |

*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.*

a: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen. Es bildet damit auch die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT und kann in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden.
b: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden.
c: Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Colestyramin für Erwachsene 1-4 Beutel q.d. bzw. maximal 6 Beutel q.d. Die Gabe sollte vor einer Hauptmahlzeit erfolgen, somit ergibt sich eine maximal dreimalige Einnahme mit bis zu 2 Beuteln q.d.
d: Es sind Generika verfügbar.
e: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).
f: Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 Tabletten pro Tag, wobei 3 Tabletten zweimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden oder 6 Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit.
g: Gemäß Fachinformation wird 1 Retardkapsel täglich eingenommen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurde auf Basis der aktuellen Fachinformationen bestimmt.

**Zu bewertendes Arzneimittel**

***Evolocumab***

Gemäß der Fachinformation erfolgt die Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) mit Evolocumab mit 140 mg q2w oder mit 420 mg q.m. Da es laut Fachinformation keine Einschränkung der Behandlungsdauer gibt, wird von einer Dauertherapie mit einer ganzjährigen Behandlung ausgegangen. Bei einer Dosierung von 140 mg q2w s.c. werden 26 Fertigpens à 140 mg und insgesamt 3.640 mg benötigt. Die Injektion erfolgt mit Hilfe eines Fertigpens, der zum Einmalgebrauch bestimmt ist. Bei einer Dosierung von 420 mg q.m. s.c. werden 12 automatische Minidosierer mit insgesamt 5.040 mg eingesetzt (Amgen Europe B.V. 2017).

**Medikamentöse lipidsenkende Therapie**

***Cholesterinresorptionshemmer***

Der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib (EZETROL®) ist in Kombination mit einem Statin bei primärer Hypercholesterinämie zugelassen, wenn ein Statin alleine nicht ausreicht oder bei Patienten in der Sekundärprävention. Ezetimib wird einmal täglich oral als 10 mg Tablette verabreicht. Somit ergibt sich ein Verbrauch von 365 Tabletten und 3.650 mg pro Jahr (Merck Sharp & Dohme Limited 2016).

***Anionenaustauscher***

Der Anionenaustauscher Colesevelam (Cholestagel®) ist zusammen mit einem Statin oder in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin zugelassen. Die Tagesdosis in der Kombinationstherapie beträgt vier bis sechs Tabletten pro Tag. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1.460 Filmtabletten mit insgesamt 912.500 mg bis zu 2.190 Filmtabletten mit insgesamt 1.368.750 mg (Genzyme Europe B.V. 2017).

Colestyramin (Quantalan®) ist ebenfalls in Kombination mit einem Statin zugelassen. Die Fachinformationen des jeweiligen Statins sollen zu Rate gezogen werden. Die Einzeldosis Colestyramin beträgt ein bis vier Beutel à 4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen pro Tag. Die maximale Dosierung sind 6 Beutel à 4 g täglich. Der Jahresverbrauch von Colestyramin beläuft sich somit auf eine Spanne von 1.460 g und 365 Beutel bis zu 8.760 g und 2.190 Beutel (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014).

***Fibrate***

Das hier beispielhaft beschriebene Fibrat Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann) ist in Kombination mit einem Statin bei Patienten mit gemischter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko indiziert. Die Retardformulierung wird einmal am Tag als Kapsel à 250 mg gegeben. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 365 Retardkapseln und insgesamt 91.250 mg (Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG 2016).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: 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)[a]** | **Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro** |
|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel*** | | |
| Evolocumab (Repatha®) | | |
| 140 mg Fertigpens, 3 x 2 Stück<br>PZN: 11158313[c] | 1.969,41 | 1.967,64 [1,77][b] |
| 420 mg automatischer Minidosierer, 3 Stück<br>PZN: 12397132 | 2.128,76 | 2.126,99 [1,77][b] |
| ***Medikamentöse lipidsenkende Therapie[c]*** | | |
| ***Cholesterinresorptionshemmer*** | | |
| Ezetimib (EZETROL®) | | |
| 10 mg Tabletten, 100 Stück<br>PZN: 03210086 | 197,10 | 174,71 [1,77; 20,62][f] |
| ***Anionenaustauscher*** | | |
| Colesevelam (Cholestagel®)[g] | | |
| 625 mg Filmtabletten, 180 Stück<br>PZN: 03390728 | 205,31 | 192,78 [1,77; 10,76][d] |

| **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)[a]** | **Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro** |
|---|---|---|
| Colestyramin (Quantalan®)[h]<br>4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; 100 Stück<br>PZN: 01274018 | 66,41 | 60,26 [1,77; 4,38][e] |
| ***Fibrate[e]*** | | |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann®)[i]<br>250 mg Retardkapseln; 100 Stück<br>PZN: 08414244 | 31,77 | 28,36 [1,77; 1,64][e] |

a: Es wird jeweils nur das günstigste Präparat oder ein Vertreter bei mehreren gleich günstigen Präparaten dargestellt. Eine vollständige Auflistung befindet sich bei Lauer-Taxe online (Lauer Fischer GmbH 2018). Lipidsenkende medikamentöse Therapien können in Kombination mit Evolocumab verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt.
b: Im Rahmen der Preisverhandlung mit dem GKV-Spitzenverband wurde der Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V für Evolocumab abgelöst.
c: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen. Es bildet damit auch die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT und kann in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden.
d: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V.
e: Es wird der Festbetrag angesetzt. Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V.
f: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V und Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V.
g: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden.
h: Es sind Generika verfügbar.
i: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurde der Lauer-Taxe online (Stand: 15.01.2018) entnommen (Lauer Fischer GmbH 2018). Es werden nur die wirtschaftlichsten Packungsgrößen dargestellt.

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Lauer Fischer GmbH 2018).

**Zu bewertendes Arzneimittel**

***Evolocumab***

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergeben sich Kosten von 1.967,64 € pro Packung mit 3 x 2 Fertigpens à 140 mg (1.969,41 € - 1,77 € = 1.967,64 €). D.h. pro Fertigpen à 140 mg fallen Kosten in Höhe von 327,94 € an. Für die Packung mit einem automatischen Minidosierer und drei Patronen mit 420 mg ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 2.126,99 € (2.128,76 € - 1,77 € = 2.126,99 €).

**Medikamentöse lipidsenkende Therapie**

Die Kosten pro Packung der weiteren Arzneimittel, die in Kombination mit Evolocumab verabreicht werden können oder als ZVT benannt wurden, errechnen sich analog. Sofern Festbeträge vorlagen, wurden diese verwendet und die Rabatte nach § 130 SGB V und § 130a SGB V abgezogen.

### 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 bedeutsamen 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung** | **Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.** | **Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr** |
|---|---|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel*** | | | | |
| Evolocumab (Repatha®) | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| ***Medikamentöse lipidsenkende Therapie[b]*** | | | | |
| ***Cholesterinresorptionshemmer*** | | | | |
| Ezetimib (EZETROL®) | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| ***Anionenaustauscher*** | | | | |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c] | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Colestyramin (Quantalan®) | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| ***Fibrate[d]*** | | | | |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann®)***[d]*** | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |

a: 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 (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. 2011, Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).
b: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen. Es bildet damit auch die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT und kann in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden.
c: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden.

| 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 |
|---|---|---|---|---|
| d: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. 2011). Aus diesem Grund wurde diese Untersuchung unabhängig von der Therapieoption nicht als zusätzliche GKV-Leistung betrachtet.

Insgesamt kann von einer Unterschätzung der Werte ausgegangen werden, da mögliche weitere Leistungen bei Dosisanpassungen außer Acht gelassen wurden. Für alle betrachteten Arzneimitteltherapien können gemäß den Fachinformationen patientenindividuell weitere GKV-Leistungen erforderlich werden.

Es entstehen regelhaft keine Kosten durch zusätzliche notwendige GKV-Leistungen für die hier dargestellten Arzneimittel.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|---|
| Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | Nicht zutreffend |

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

Für alle betrachteten Arzneimitteltherapien können gemäß den Fachinformationen patienten-individuell weitere GKV-Leistungen erforderlich werden. Es fallen keine Kosten durch zusätzliche notwendige GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: 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** |
|---|---|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel*** | | | | |
| Evolocumab (Repatha®) | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| ***Medikamentöse lipidsenkende Therapie[b]*** | | | | |
| ***Cholesterinresorptionshemmer*** | | | | |
| Ezetimib (EZETROL®) | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| ***Anionenaustauscher*** | | | | |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c] | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Colestyramin (Quantalan®) | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | 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 |
|---|---|---|---|---|
| ***Fibrate***[d] | | | | |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann®) | Zielpopulation | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a] | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |

a: 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 (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. 2011, Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).
b: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen. Es bildet damit auch die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT und kann in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden.
c: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden.
d: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-16 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 bedeutsamen 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

**Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr**

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr wurde der Preis pro Fertigpen bzw. Filmtablette, Tablette, Beutel oder Retardkapsel berechnet (Preis der Packung geteilt durch Stückzahl) (siehe Tabelle 3-11). Anschließend wurde dieser Preis mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert und auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Tabelle 3-15: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr

| **Wirkstoff** | **Packungs-inhalte** | **Preis der Packung in Euro[a]** | **Preis pro Fertigpen/ Minidosierer bzw. Tablette in Euro[a]** | **Benötigte Anzahl pro Jahr** | **Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel*** | | | | | |
| Evolocumab (Repatha®) | 6 x 140 mg<br>oder<br>3 x 420 mg | 1.967,64<br>oder<br>2.126,99 | 327,94<br>oder<br>709,00 | 26<br>oder<br>12 | 8.526,44<br>oder<br>8.507,96 |
| ***Medikamentöse lipidsenkende Therapie[b]*** | | | | | |
| ***Cholesterinresorptionshemmer*** | | | | | |
| Ezetimib (EZETROL®) | 100 x 10 mg | 174,71 | 1,75 | 365 | 637,69 |
| ***Anionenaustauscher*** | | | | | |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c] | 180 x 625 mg | 192,78 | 1,07 | 1.460 - 2.190 | 1.563,66 - 2.345,49 |
| Colestyramin (Quantalan®)[d, e] | 100 x 4 g | 60,26 | 0,60 | 365 - 2.190 | 219,95 - 1.319,69 |
| ***Fibrate[f]*** | | | | | |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann®)[f] | 100 x 250 mg | 28,36 | 0,28 | 365 | 103,51 |

a: Berechnung erfolgt in Excel mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen hier auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.
b: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen. Es bildet damit auch die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT und kann in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden.
c: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden. Es werden 4 - 6 Tabletten pro Tag gegeben.
d: Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Colestyramin für Erwachsene 1 Beutel bis maximal 6 Beutel q.d. Die Gabe sollte vor einer Hauptmahlzeit erfolgen, somit ergibt sich eine maximal dreimalige Einnahme mit bis zu 2 Beuteln q.d.
e: Es sind Generika verfügbar.
f: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation insgesamt sowie für die Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

In AWG A entspricht die Zielpopulation der in der Zulassung von Evolocumab definierten Population und umfasst somit erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der Zielpopulation wurden die berechneten Kosten pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-15 mit der Anzahl der Patienten aus der Zielpopulation multipliziert (siehe Tabelle 3-6). Die Jahrestherapiekosten der Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen wurden analog berechnet und entsprechend mit der Anzahl an Patienten aus der Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen multipliziert (siehe Tabelle 3-7). Es fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten an, so dass hier keine Aufsummierung zu den Kosten pro Patient und Jahr erfolgt. Die Berechnung erfolgte mit nicht gerundeten Zahlen in Excel und wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die zweite Nachkommastelle gerundet gezeigt.

In einem weiteren Schritt (vergl. Tabelle 3-17) wurden die Kombinationstherapien für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT berechnet. Auch hier wurde wieder mit nicht gerundeten Zahlen in Excel gerechnet. Die Darstellung im Dossier erfolgt jedoch auf die zweite Nachkommastelle gerundet. Evidenz für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse liegt lediglich für die Kombinationstherapie aus Statinen und Ezetimib vor. Da Ezetimib in den Leitlinien als Zweitlinientherapie nach Ausschöpfung einer maximal tolerierbaren Statintherapie empfohlen wird (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017), stellt es die Untergrenze der Jahrestherapiekosten der ZVT dar. Die weiteren in dieser Tabelle gezeigten Wirkstoffe spielen aufgrund mangelnder Evidenz in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle, können jedoch mit Ezetimib oder Evolocumab kombiniert werden. Als maximale Kombination an Lipidsenkern kommt eine Kombination mit insgesamt zwei Lipidsenkern oder Evolocumab und zwei Lipidsenkern infrage. Eine Kombination aus allen verfügbaren Lipidsenkern findet gemäß QuintilesIMS™ Verordnungsdaten in der Realität keine Anwendung und wird auch in den Leitlinien nicht erwähnt. Diese wird entsprechend nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten der GKV mit eingeschlossen.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Kombinationstherapien für die Zielpopulation

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro** | **Jahrestherapiekosten Population mit Zusatznutzen insgesamt in Euro[a]** |
|---|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel[b]*** | | | |
| ***Evolocumab*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Zielpopulation | <br>8.507,96 -<br>8.526,44 | <br>5.562.665.899,24 -<br>5.574.748.474,36 |
| ***Evolocumab in Kombination mit Ezetimib*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Zielpopulation | <br>8.507,96 -<br>8.526,44 | <br>5.562.665.899,24 -<br>5.574.748.474,36 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>1 x 10 mg | Zielpopulation | 637,69 | 416.934.818,84 |
| Summe | | 9.145,65 - 9.164,13 | 5.979.600.718,08 -<br>5.991.683.293,20 |
| ***Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Anionenaustauscher*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Zielpopulation | <br>8.507,96 -<br>8.526,44 | <br>5.562.665.899,24 -<br>5.574.748.474,36 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>1 x 10 mg | Zielpopulation | 637,69 | 416.934.818,84 |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c]<br>4 - 6x 625 mg | Zielpopulation | 1.563,66 - 2.345,49 | 1.022.350.617,54 -<br>1.533.525.926,31 |
| Summe | | 10.709,31 - 11.509,62 | 7.001.951.335,62 -<br>7.525.209.219,51 |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Zielpopulation | <br>8.507,96 -<br>8.526,44 | <br>5.562.665.899,24 -<br>5.574.748.474,36 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>1 x 10 mg | Zielpopulation | 637,69 | 416.934.818,84 |
| Colestyramin (Quantalan®)[d]<br>1 - 6x 4 g | Zielpopulation | 219,95 - 1.319,69 | 143.806.835,23 -<br>862.841.011,39 |
| Summe | | 9.365,60 - 10.483,83 | 6.123.407.553,31 -<br>6.854.524.304,58 |

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro** | **Jahrestherapiekosten Population mit Zusatznutzen insgesamt in Euro[a]** |
|---|---|---|---|
| ***Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Fibrat*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Zielpopulation | 8.507,96 -<br>8.526,44 | 5.562.665.899,24 -<br>5.574.748.474,36 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>1 x 10 mg | Zielpopulation | 637,69 | 416.934.818,84 |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann)[e]<br>1 x 250 mg | Zielpopulation | 103,51 | 67.679.419,97 |
| Summe | | 9.249,17 - 9.267,65 | 6.047.280.138,04 -<br>6.059.362.713,16 |
| **Spanne Evolocumab Monotherapie bis Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Colesevelam** | | 8.507,96 - 11.509,62 | 5.562.665.899,24 -<br>7.525.209.219,51 |
| ***Zweckmäßige Vergleichstherapie*** | | | |
| ***Ezetimib*** | | | |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>*1 x 10 mg* | Zielpopulation | 637,69 | 416.934.818,84 |
| ***Kombinationstherapie aus Ezetimib und Anionenaustauscher*** | | | |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>*1 x 10 mg* | Zielpopulation | 637,69 | 416.934.818,84 |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c]<br>*4 - 6 x 625 mg* | Zielpopulation | 1.563,66 - 2.345,49 | 1.022.350.617,54 -<br>1.533.525.926,31 |
| Summe | | 2.201,35 - 2.983,18 | 1.439.285.436,38 -<br>1.950.460.745,15 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>*1 x 10 mg* | Zielpopulation | 637,69 | 416.934.818,84 |
| Colestyramin (Quantalan®)[d]<br>1 - 6 x 4 g | Zielpopulation | 219,95 - 1.319,69 | 143.806.835,23 -<br>862.841.011,39 |
| Summe | | 857,64 - 1.957,39 | 560.741.654,07 -<br>1.279.775.830,22 |
| ***Kombinationstherapie aus Ezetimib und Fibraten*** | | | |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>*1 x 10 mg* | Zielpopulation | 637,69 | 416.934.818,84 |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann)[e]<br>1 x 250 mg | Zielpopulation | 103,51 | 67.679.419,97 |
| Summe | | 741,21 | 484.614.238,80 |

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro** | **Jahrestherapiekosten Population mit Zusatznutzen insgesamt in Euro[a]** |
|---|---|---|---|
| **Spanne der ZVT Ezetimib Monotherapie bis Ezetimib in Kombination mit Colesevelam** | | 637,69 - 2.983,18 | 416.934.818,84 - 1.950.460.745,15 |

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
b: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Es konnte lediglich für Statine allein oder in Kombination mit Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen.
c: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden.
d: Es sind Generika verfügbar.
e: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Kombinationstherapien für die Population mit therapeutisch bedeutsamen Nutzen

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro** | **Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro[a]** |
|---|---|---|---|
| ***Zu bewertendes Arzneimittel[b]*** | | | |
| ***Evolocumab*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 8.507,96<br>8.526,44 | 1.678.356.761,24 -<br>1.682.002.292,36 |

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro** | **Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro[a]** |
|---|---|---|---|
| ***Evolocumab in Kombination mit Ezetimib*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 8.507,96<br>8.526,44 | 1.678.356.761,24 -<br>1.682.002.292,36 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>1 x 10 mg | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 637,69 | 125.796.764,51 |
| Summe | | 9.145,65 - 9.164,13 | 1.804.153.525,75 - 1.807.799.056,87 |
| ***Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Anionenaustauscher*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 8.507,96<br>8.526,44 | 1.678.356.761,24 -<br>1.682.002.292,36 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>1 x 10 mg | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 637,69 | 125.796.764,51 |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c]<br>4 - 6x 625 mg | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 1.563,66 - 2.345,49 | 308.461.644,54 - 462.692.466,81 |
| Summe | | 10.709,31 - 11.509,62 | 2.112.615.170,29 - 2.270.491.523,68 |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 8.507,96<br>8.526,44 | 1.678.356.761,24 -<br>1.682.002.292,36 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>1 x 10 mg | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 637,69 | 125.796.764,51 |
| Colestyramin (Quantalan®)[d]<br>1- 6x 4 g | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 219,95 - 1.319,69 | 43.389.119,28 -<br>260.334.715,69 |
| Summe | | 9.365,60 - 10.483,83 | 1.847.542.645,03 - 2.068.133.772,56 |
| ***Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Fibrate*** | | | |
| Evolocumab (Repatha®)<br>*420 mg q.m. s.c.*<br>*140 mg q2w s.c.* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 8.507,96<br>8.526,44 | 1.678.356.761,24 -<br>1.682.002.292,36 |

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro** | **Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro[a]** |
|---|---|---|---|
| Ezetimib (EZETROL®)<br>1 x 10 mg | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 637,69 | 125.796.764,51 |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann)[e]<br>1 x 250 mg | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 103,51 | 20.420.103,27 |
| Summe | | 9.249,17 - 9.267,65 | 1.824.573.629,02 - 1.828.219.160,14 |
| **Spanne Evolocumab Monotherapie bis Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Colesevelam** | | 8.507,96 - 11.509,62 | 1.678.356.761,24 - 2.270.491.523,68 |
| ***Zweckmäßige Vergleichstherapie*** | | | |
| ***Ezetimib*** | | | |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>*1 x 10 mg* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 637,69 | 125.796.764,51 |
| ***Kombinationstherapie aus Ezetimib und Anionenaustauscher*** | | | |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>*1 x 10 mg* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 637,69 | 125.796.764,51 |
| Colesevelam (Cholestagel®)[c]<br>*4 - 6 x 625 mg* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 1.563,66 - 2.345,49 | 308.461.644,54 - 462.692.466,81 |
| Summe | | 2.201,35 - 2.983,18 | 434.258.409,05 - 588.489.231,32 |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>*1 x 10 mg* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 637,69 | 125.796.764,51 |
| Colestyramin (Quantalan®)[d]<br>1 - 6 x 4 g | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 219,95 - 1.319,69 | 43.389.119,28 - 260.334.715,69 |
| Summe | | 857,64 - 1.957,39 | 169.185.883,79 - 386.131.480,20 |

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)** | **Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe** | **Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro** | **Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro[a]** |
|---|---|---|---|
| ***Kombinationstherapie aus Ezetimib und Fibraten*** | | | |
| Ezetimib (EZETROL®)<br>*1 x 10 mg* | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 637,69 | 125.796.764,51 |
| Fenofibrat (Fenofibrat 250 retard Heumann)[e]<br>1 x 250 mg | Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen | 103,51 | 20.420.103,27 |
| Summe | | 741,21 | 146.216.867,78 |
| **Spanne der ZVT Ezetimib Monotherapie bis Ezetimib in Kombination mit Colesevelam** | | 637,69 - 2.983,18 | 125.796.764,51 - 588.489.231,32 |

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
b: Im vorliegenden AWG A kann Evolocumab (140 mg q2w s.c oder 420 mg q.m. s.c.) in Kombination mit Statinen oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden. Der G-BA hat eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie als ZVT festgelegt. Die Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie ist Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab. Sie ist somit kein Bestandteil der ZVT. Theoretisch wäre auch eine Kombinationstherapie aus allen Lipidsenkern (außer Statinen, da diese als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab fungieren) denkbar. Jedoch konnte nur für die Statine und Ezetimib gezeigt werden, dass diese einen Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse haben. Für Anionenaustauscher und Fibrate existiert keine vergleichbare Evidenz. Diese Wirkstoffe spielen alleine oder in Kombination daher in der Versorgungsrealität kaum eine Rolle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß Leitlinien Ezetimib empfohlen.
c: Colesevelam kann auch in Kombination mit Ezetimib mit oder ohne Statin gegeben werden.
d: Es sind Generika verfügbar.
e: In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Aus der Festbetragsgruppe wird in AWG A Fenofibrat dargestellt, da die Leitsubstanz Gemfibrozil nicht in Kombination mit einem Statin gegeben werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 dieses Dokuments bereits ausführlich diskutiert, können keine sicheren Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie innerhalb der nächsten Jahre in Deutschland getroffen werden. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt kann am ehesten von einer Konstanz der Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie ausgegangen werden.

Grund hierfür sind die Beobachtungen aus öffentlich zugänglichen Quellen (z.B. BGS98 und DEGS1), Trendprognosen des statistischen Bundesamtes und Beobachtungen aus eigenen Berechnungen auf Basis der IMS® Disease Analyzer Datenbank (Scheidt-Nave et al. 2013, Statistisches Bundesamt 2016, Amgen GmbH 2017).

Evolocumab ist der erste weltweit zugelassene vollhumane, monoklonale Immunglobulin (Ig) G2-Antikörper zur Inhibierung des PCSK9, der mit seinem neuartigen LDL-C-senkenden Wirkprinzip eine neue, effektive Therapieoption für Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko darstellt. In der Kardiologie ist Evolocumab das erste zum Einsatz kommende biotechnologisch hergestellte lipidsenkende Arzneimittel. Evolocumab wird, im Gegensatz zu allen bisher verfügbaren lipidsenkenden Therapien, nicht oral, sondern subkutan mit Hilfe eines Fertigpens oder automatischen Minidosierers – vom Arzt oder vom Patienten selbst – injiziert.

Anfang des Jahres 2017 wurden die Ergebnisse der großen Endpunktstudie FOURIER veröffentlicht, in der nachgewiesen wurde, dass durch die konsistente und intensive LDL-C-Senkung mit Evolocumab die kardiovaskuläre Morbidität reduziert werden kann. Die Größenordnung des Effekts der Ergebnisse der FOURIER-Studie ist jedoch schwer zu beziffern, insbesondere vor der Bewertung durch den G-BA. Es ist davon auszugehen, dass die PCSK9-Inhibitoren ihren Anteil unter den Lipidsenkern ausbauen werden und Evolocumab innerhalb des Segments der PCSK9-Inhibitoren einen Anteil von ca. 50 % erreichen wird.

Anhand der Daten der umfangreichen FOURIER-Studie ist mit einer niedrigen Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen zu rechnen. In dieser Studie mit 13.784 Patienten im Evolocumab-Arm brachen nur 4,4 % die Einnahme von Evolocumab aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (siehe Modul 4).

*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.*

Auf Basis der Angaben in den Abschnitten 3.2.3, 3.3.5 und 3.3.6 ist mit einer Konstanz der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von AWG A zu rechnen. Entsprechend der Angaben in Abschnitt 3.3.6 wird die PCSK9i-Klasse zunächst nur einen kleinen Anteil am Markt der Lipidsenker ausmachen. Auch der Anteil von Evolocumab am PCSK9i-Markt wird schätzungsweise bei 50 % liegen. Dies macht klar, dass die unter Abschnitt 3.3.5 präsentierten Gesamtjahrestherapiekosten eine grundlegende Überschätzung der für die GKV zu tragenden Kosten darstellt. Eine Zunahme der Behandlung von Patienten mit PCSK9i wird entsprechend nur sehr langsam eintreten.

### 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 05.01.2018 für die ZVT. Die Fachinformation von Evolocumab lag der Amgen GmbH vor.

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 05.01.2018 für die ZVT. Die Fachinformation von Evolocumab lag der Amgen GmbH vor.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben und Festbeträge wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Stand: 15.01.2018) entnommen (Lauer Fischer GmbH 2018). 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 05.01.2018 für die ZVT. Die Fachinformation von Evolocumab 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. Amgen Europe B.V. 2017. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. (Stand: 02/2017).
2. Amgen GmbH. 2017. IMS® Disease Analyzer. Data on file.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2014. Fachinformation Quantalan® zuckerfrei. (Stand: 04/2014).
4. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. 2011. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der ÄrztlichenPraxis.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 03/2016), S. 2016. Tragende Gründe zum 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 - Evolocumab, Gemeinsamer Bundesausschuss.
6. Genzyme Europe B.V. 2017. Fachinformation Cholestagel® 625 mg Filmtabletten. (Stand: 04/2017).

7. Giugliano R.P., Wiviott S.D., et al. 2017. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. JAMA Cardiol.
8. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. 2016. Fachinformation Fenofibrat® 250 retard Heumann. (Stand: 09/2016).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. Leitliniensynopse für das DMP Koronare Herzkrankheit - Berichtsplan. Version 1.0. Stand: 31.05.2017. https://www.iqwig.de/download/V16-03_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Koronare-Herzkrankheit_Berichtsplan_V1-0.pdf
10. Lauer Fischer GmbH. 2018. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO.
11. Merck Sharp & Dohme Limited. 2016. Fachinformation Ezetrol® 10 mg Tabletten. (Stand: 02/2016).
12. Merz Pharmaceuticals GmbH. 2016. Fachinformation Lipocol-Merz® Kautabletten. (Stand: 10/2016).
13. Scheidt-Nave C., Du Y., et al. 2013. [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56(5-6): 661-667.
14. Statistisches Bundesamt. 2016. 13. koordinierte Bevölkerungsberechnung für Deutschland. Zugriff: 16.08.2017. https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&a=18,65&v=2&o=2016v2&g

## 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 einem Fertigpen/420 mg Injektionslösung in einer Patrone (Amgen Europe B.V. 2017, Amgen Inc. 2017) ergeben sich unter Beachtung des AWG A folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung (die nachfolgenden Angaben wurden der Fachinformation und der Gebrauchsinformation entnommen):

**Dosierung und Art der Anwendung**

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

***Dosierung***

*Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen*

Die empfohlene Dosis von Repatha® ist entweder 140 mg q2w s.c. oder 420 mg q.m. s.c.; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

***Vergessene Einnahme***

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

***Art der Anwendung***

Repatha® ist zur s.c. 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 (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) angewendet werden.

Die Gabe der 420 mg Dosis erfolgt einmal monatlich durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden oder durch eine einzelne Patrone mit dem automatischen Minidosierer.

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.

Jeder Fertigpen und jede Patrone sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte das Arzneimittel vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Es sollte der gesamte Inhalt injiziert werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**Spezielle Patientengruppen**

***Patienten mit Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation Repatha® (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

***Patienten mit Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation Repatha® (Besondere Warnhinweise und Vorsichtmaßnahmen für die Anwendung).

***Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)***

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

***Kinder und Jugendliche***

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

**Gegenanzeigen**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

***Nierenfunktionsstörung***

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

***Leberfunktionsstörung***

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

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

***Getrockneter Naturkautschuk***

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latex-derivat) hergestellt, 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 PCSK9 erhöhen, wodurch die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide nicht ungünstig beeinflusst wurde. Es sind keine Anpassungen der Statindosis 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. 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.

**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**

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher war 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 bedeutsamen Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen 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 Public Assessment Report (EPAR) wurde für diesen Abschnitt herangezogen (European Medicines Agency 2015, European Medicines Agency 2016).

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in 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) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

- **Risikomanagement-Plan** (Risk Management 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 vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;

- 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).

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

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

Der EPAR wurde für diesen Abschnitt herangezogen (European Medicines Agency 2015, European Medicines Agency 2016).

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 Abschnitt 3.4.2).

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen 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 EPAR wurde für diesen Abschnitt herangezogen (European Medicines Agency 2015, European Medicines Agency 2016).

Der 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. Tabelle 3-18 beschreibt alle Maßnahmen zur Risiko-Minimierung (Proposed Risk minimization Activities). Die folgenden Angaben basieren auf dem EU-RMP (Stand 15.05.2017) (Amgen Ltd. 2017).

Tabelle 3-18: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-RMP)

| **Sicherheitsbedenken** | **Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)** | **Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)[a]** |
|---|---|---|
| **Bedeutende identifizierte Risiken** | | |
| Keine | | |
| **Bedeutende potenzielle Risiken** | | |
| Hypersensitivität | Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive eines Follow-up Fragebogens | Kontinuierliche Überwachung möglicher unerwünschter Ereignisse, des Schweregrads, der Schwerwiegendheit („Seriousness“), möglicher Risikofaktoren sowie der Auswirkungen des Risikos (Spontanfälle und laufende Studien) und Dokumentation neuer Erkenntnisse im Periodic Safety Update Report (PSUR)<br>Relevante Inhalte aus der Fachinformation:<br>• Abschnitt 4.3: Kontraindikationen<br>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile<br>• Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen<br>Hautausschlag (häufig), Urtikaria (gelegentlich)<br>Relevante Inhalte aus der Gebrauchs-information:<br>• Was vor der Anwendung von Evolocumab zu beachten ist:<br>Evolocumab darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Evolocumab oder einen der in Abschnitt 6 (Gebrauchsinformation) genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.<br>• Mögliche unerwünschte Ereignisse:<br>Hautausschlag (häufig);<br>Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria) (gelegentlich) |
| **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.<br>Hintergrundraten für relevante Auswirkungen werden zur Signaldetektion verwendet. | Relevante Inhalte aus der Fachinformation:<br>• Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit<br>**Fertilität:** Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor.<br>Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitäts-Endpunkte bei Expositions-Spiegeln (AUC, Fläche unter der |

| Sicherheitsbedenken | Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten) | Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)[a] |
|---|---|---|
| | **Studie 20150162**: „A multinational observational study to evaluate the safety of Repatha® in Pregnancy“<br>(Kategorie 3 Pharmakovigilanzaktivität)<br>**Studie 20150338**: “Repatha (Evolocumab): Pregnancy Exposure Registry: An OTIS Pregnancy Surveillance Study<br>(Kategorie 3 Pharmakovigilanzaktivität) | Konzentrationszeitkurve), die bis zu 300 mal höher lagen als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten (siehe Abschnitt 5.3).<br>**Schwangerschaft:** Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Repatha® bei Schwangeren vor.<br>Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).<br>Repatha® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.<br>**Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht.<br>Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.<br>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.<br>Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation:<br>• Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität:<br>Repatha® ist nicht bei schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.<br>Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Repatha® anwenden und beabsichtigen, schwanger zu werden, vermuten, schwanger zu sein oder schwanger sind.<br>Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in der Muttermilch vorgefunden wird.<br>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 |

| **Sicherheitsbedenken** | **Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)** | **Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)[a]** |
|---|---|---|
| | | Evolocumab verzichtet werden soll. Dabei wird sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden. Falls Sie während der Evolocumab Behandlung stillen, informieren Sie bitte den behandelnden Arzt. |
| Einsatz bei Kindern | Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz | Relevante Inhalte aus der Fachinformation:<br>• Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung<br>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist im AWG der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.<br>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha® bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist in der Anwendung bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.<br>Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation:<br>• Kinder und Jugendliche:<br>Die Anwendung von Repatha® ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren, die aufgrund primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie behandelt wurden, nicht untersucht worden.<br>Die Anwendung von Repatha® ist bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren, die aufgrund von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie behandelt wurden, nicht untersucht worden. |
| Schwere Leberfunktions-störungen (Child-Pugh Klasse 3) | Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz | Relevante Inhalte aus der Fachinformation:<br>• Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung<br>Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) siehe Abschnitt 4.4.<br>• Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen<br>Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Repatha sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht |

| **Sicherheitsbedenken** | **Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)** | **Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)[a]** |
|---|---|---|
| | | angewendet werden. |
| Patienten mit Hepatitis C | Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz | Keine |
| Patienten mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV) | Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgende Studie als Pharmakovigilanzaktivität (Kategorie 3)<br>**Studie 20130286**: „A double blind, randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy on LDL-C of evolocumab in HIV positive patients with hyperlipidemia and mixed dyslipidemia" | Keine |
| Langzeittherapie (inkl. Auswirkungen von LDL-C < 40 mg/dl oder 1,03 mmol/l) | Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgenden Studien als Pharmakovigilanzaktivitäten (Kategorie 3)<br>**Studie 20110110**: „A multicenter, controlled, open-label extension (OLE) study to assess the long-term safety and efficacy of evolocumab (AMG 145)"<br>**Studie 20120138**: „A multicenter, controlled, open-label extension (OLE) study to assess the long-term safety and efficacy of evolocumab (AMG 145)"<br>**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)"<br>**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 | Relevante Inhalte aus der Fachinformation:<br>Keine |

| Sicherheitsbedenken | Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten) | Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)[a] |
|---|---|---|
| | inhibitor due to muscle related side effects" (nur Teil C)<br>**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)"<br>**Studie 20160250**: "Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries" | |
| a: Bei allen vorgeschlagenen Aktivitäten handelt es sich um Routineaktivitäten. Es werden keine Zusatzaktivitäten genannt.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (Amgen Ltd. 2017) | | |

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen 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 bedeutsamen Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen 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 Repatha®. Die verfügbaren Quellen wurden mittels Handsuche auf beste Evidenz durchsucht. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, 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. 2017. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. (Stand: 02/2017).
2. Amgen Inc. 2017. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
3. Amgen Ltd. 2017. European Risk Management Plan - Evolocumab (AMG 145).
4. European Medicines Agency. 2015. Assessment report: Repatha - International non-proprietary name: evolocumab - Procedure No. EMEA/H/C/003766/0000.
5. European Medicines Agency. 2016. Assessment Report on extension of Marketing Authorisation Repatha - International non-proprietary name: evolocumab - Procedure No. EMEA/H/C/003766/X/0002.