Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 3 B

Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind

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 ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ... 13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 57
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ... 74
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 75
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 77
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 90
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 90
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 93
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 95
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 98
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 100
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 107
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 107
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 112
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 117
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 118
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 118

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Risikostratifizierung gemäß ESC/EAS-Leitlinie 20

Tabelle 3-2: Adjustierte Hazard Ratios für die Faktoren eines nicht-tödlichen Folgeereignisses (Herzinfarkt bzw. ischämischer Schlaganfall) mittels einfacher Cox-Regression 28

Tabelle 3-3: Empfohlene LDL-C-Zielwerte gemäß ESC/EAS-Leitlinie 30

Tabelle 3-4: Studien zur Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland 40

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten 2014-2016 absolut und in % der Gesamtbevölkerung (erwachsene Bevölkerung von 18 bis 100 Jahren, unter der Annahme einer stärkeren Zuwanderung in Deutschland) 51

Tabelle 3-6: Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese in den Jahren 2013 - 2015 53

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 57

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 74

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 91

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 93

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 94

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 95

Tabelle 3-13: Kostenpauschalen der KV für Lipidapherese 97

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 98

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 99

Tabelle 3-16: 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) 100

Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr 101

Tabelle 3-18: Berechnung der Kosten für nicht medikamentöse Therapien pro Patient und Jahr 101

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die G-KV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Zielpopulation insgesamt sowie Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 102

Tabelle 3-20: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-RMP)..... 113

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 16

Abbildung 3-2: Darstellung der IMPROVE-IT Studiendaten und der Statinstudien für die Veränderung des LDL-C versus des klinischen Benefits 25

Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Abhängigkeit von Begleitdiagnosen 29

Abbildung 3-4: Major Coronary Events (MACE) 1 und 2 Jahre vor (y - 2 und y - 1) und 2 Jahre (y + 1 und y + 2) unter Lipidapherese-Behandlung (LA). Daten entstammen einer Untersuchung des deutschen Lipoprotein-Apherese-Registers (GLAR) 34

Abbildung 3-5: Anstieg der 4-Jahres-Prävalenz an Patienten mit Hypercholesterinämie der kardiovaskulären Risikokategorie „stark erhöht“ (TC ≥ 240 mg/dl) mit zunehmendem Alter 45

Abbildung 3-6: Dyslipidämie-Prävalenz und Versorgung bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko innerhalb verschiedener Altersgruppen 46

Abbildung 3-7: 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 62

Abbildung 3-8: 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 63

Abbildung 3-9: Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit der erreichten LDL-C-Zielwerte der TNT-Studie 64

Abbildung 3-10: Verhältnis zwischen der erreichten LDL-C-Konzentration 4 Wochen nach Randomisierung und dem Risiko für den primären (A) oder sekundären (B) kombinierten Wirksamkeitsendpunkt 66

Abbildung 3-11: Definition eines Titrationsbereich zur Statinmaximierung 69

Abbildung 3-12: Herleitung der GKV-Zielpopulation (AWG B) 73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ACS	Acute coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMD	Automatischer Minidosierer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATP III	Adult Treatment Panel III
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve)
AWG	Anwendungsgebiet
BGS98	Bundesgesundheitssurvey 1998
BKK	Betriebskrankenkasse
CK	Creatine Kinase (Kreatinkinase)
DALI	Direkte Adsorption von Lipidproteinen
DDD	Defined Daily Dose
dl	Deziliter
DLCN	Dutch Lipid Clinics Network
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

GLAR	German Lipoprotein Apheresis Registry
HDL-C	High-density-Lipoprotein-Cholesterin
H.E.L.P:	Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HoFH	Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
IgG	Immunglobulin G
IKK	Innungskrankenkasse
i.m.	intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	intravenös
IVUS	Intravascular Ultrasound (Intravaskulärer Ultraschall)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheiten
KI	Konfidenzintervall
KK	Krankenkasse
KV	Kassenärztliche Vereinigung
l	Liter
LDL-C	Low-density-Lipoprotein-Cholesterin
LKK	Landwirtschaftliche Krankenkasse
Lp(a)	Lipoprotein a
m	Männlich
m^2	Quadratmeter
MACE	Major coronary Events
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 Artheromvolumen
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PCSK9i	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor
p.o.	Peroral
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
q.m.	Monatlich
q.w.	Wöchentlich
q2w	Zweiwöchentlich
RMP	Risk Management Plan
RKI	Robert Koch-Institut
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
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
US	United States (Vereinigte Staaten)
US-MEDPED	Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (*US-amerikanischer Score*)
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 in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet (Amgen Europe B.V. 2017).

Das vorliegende Modul 3 B bezieht sich auf erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Hierunter fallen nur Patienten, für die Statine infrage kommen. Patienten, die für eine Lipidapherese infrage kommen und bereits mit medikamentösen lipidsenkenden Therapien behandelt wurden, weisen mindestens ein hohes oder je nach Konstellation der vorhandenen Risikofaktoren sogar ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko auf. Für diese Patienten stellt nach Ausschöpfung aller medikamentösen Behandlungsoptionen die Lipidapherese die bisher einzig verbleibende Möglichkeit dar, die Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Werte zu senken und damit das kardiovaskuläre Risiko zu verringern.

Für die Behandlung dieses Patientenkollektivs wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) die Lipidapherese ggf. mit begleitender Therapie zur Lipidsenkung als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Zusätzlich sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich der Verordnungseinschränkung der Lipidapherese bei bestehender heterozygoter Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) oder Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen zu beachten. Hierbei ist die Durchführung einer Lipidapherese nur für dieses Patientenkollektiv indiziert, wenn grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statinkontraindikation) der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann (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 zum Thema Festlegung 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:

[…]

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

- **LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie**.“

Vorausgesetzt für die Lipidapherese wird grundsätzlich eine über mindestens 12 Monate dokumentierte maximale tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise durchgeführt werden. Bezüglich der begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie sind auch die Ausführungen in Modul 3A zur „maximal tolerierbaren medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung“ von Relevanz. Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Damit folgt die Amgen GmbH im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) B der Festlegung des G-BA und entscheidet sich für die Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie zur Lipidsenkung als ZVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Neben der zitierten Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2015-B-011 (Protokoll) samt den im Beratungsantrag verwendeten Quellen und Informationen wurde die aktuelle Fassung der AM-RL Anlage III als weitere Quelle herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017).

Die Indikation 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-011. (Stand: 07/2015).
3. 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 Verordnungseinschrän-kungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. (Stand 06/2017)

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 B umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Es werden explizit nur Patienten betrachtet, die mit der maximal tolerierbaren medikamentösen Therapie (Statine und andere Lipidsenker) ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die als „ultima ratio" nur noch die Lipidapherese zur Verfügung steht (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der Höhe des LDL-C-Wertes 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 (oder 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

Die Population in AWG B wird durch Patienten gebildet, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind und für die als „ultima ratio“ nur noch die Lipidapherese als letzte Therapieoption zur Verfügung steht. Für eine ausführliche Beschreibung der Grunderkrankungen Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wird zusätzlich auf Abschnitt 3.2.1 des Moduls 3 A verwiesen.

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 zählen kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit, in Europa und insbesondere in Deutschland weiterhin zur 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). Neben den tödlichen stehen aber v.a. die nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse im Fokus der Medizin.

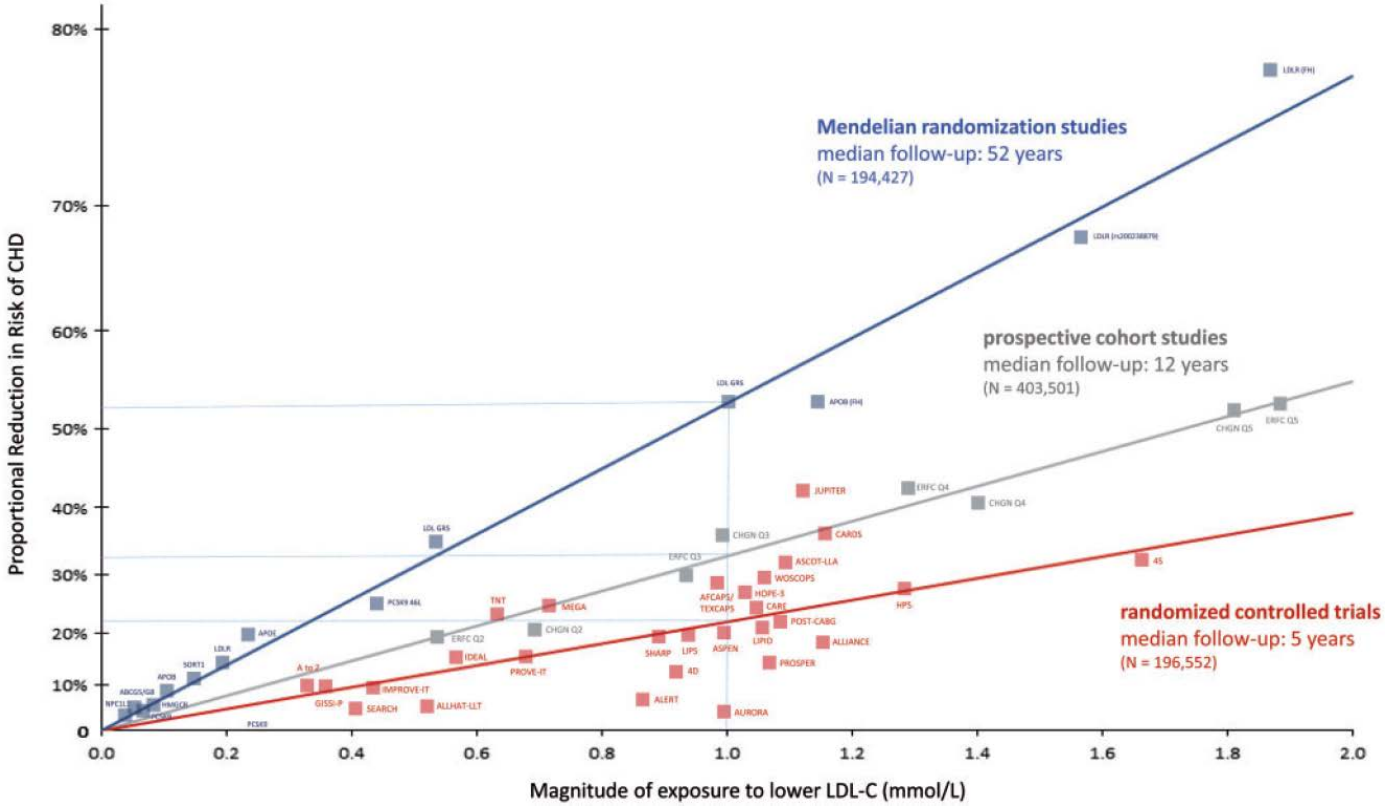
Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Allgemeinen wird stark durch den individuellen Lebensstil, Umweltfaktoren und genetische Prädispositionen beeinflusst. Grundsätzlich teilen sich die Risikofaktoren in modifizierbare, also durch Therapien direkt beeinflussbare, und nicht modifizierbare Risikofaktoren auf. Zu den bekannten modifizierbaren Risikofaktoren zählen unter anderem Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht, Alkoholkonsum, Zigarettenkonsum und Bewegungsmangel. Zu den bekannten nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen beispielsweise Diabetes mellitus und Depressionen. Unter den modifizierbaren und durch medizinische Behandlungen beeinflussbaren Risikofaktoren sind die Fettstoffwechselstörungen 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). Dies zeigt die Dringlichkeit einer konsequenten Kontrolle und Senkung des LDL-C-Spiegels. Gerade im Fall von Lipidapherese-Patienten ist keine ausreichende Senkung des LDL-C-Spiegels durch herkömmliche diätetische und medikamentöse Therapien möglich, so dass für diese Patienten ein besonders hoher Handlungsbedarf besteht.

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 2016b). 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).



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.

So steht prinzipiell die Vermeidung von wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen im Fokus der Behandlung. Patienten, die ein Erstereignis überlebten, zeigten 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 dauerhaften 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 Größe des Produktivitätsverlusts dieses Patientenkollektivs noch weiter erhöhen.

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

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 ebenfalls 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).

Einige dieser Risikofaktoren sind modifizierbar und damit direkt medizinisch behandelbar, wohingegen andere nicht direkt behandelbar sind. Die nicht bekannten und nur schwer behandelbaren Risikofaktoren bilden das sogenannte residuale Restrisiko (Fruchart et al. 2014). Die Identifikation und gezielte Behandlung von modifizierbaren Risikofaktoren hat in den letzten 60 Jahren in den westlichen Industrieländern im Durchschnitt zu einem Rückgang der Inzidenz und Mortalität der atherosklerotisch bedingten Erkrankungen geführt (Bennett et al. 2014, Moran et al. 2014, Herrington et al. 2016).

Bei Patienten mit einer Indikation zur Lipidapherese gestaltet sich die Situation allerdings schwieriger. Das individuelle kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten ist generell als sehr hoch einzuschätzen. Der Grund hierfür sind genetische Erkrankungen wie die familiäre Hypercholesterinämie oder therapierefraktäre Verläufe bei denen die sehr hohen LDL-C-Werte der Patienten mittels herkömmlicher diätetischer und medikamentöser Behandlungen nicht ausreichend gesenkt werden können. Hinzu kommt, dass viele dieser Patienten bereits an bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen leiden. Bei diesen Patienten kann daher auch häufig eine Progredienz der kardiovaskulären Erkrankung beobachtet werden (Vogt 2016).

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 4 Risikokategorien definiert (geringes, mäßig erhöhtes, hohes und sehr hohes Risiko) (Catapano et al. 2016). Hierdurch ist es möglich sowohl 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.

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

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

Insgesamt wird deutlich, dass Fettstoffwechselstörungen und insbesondere die LDL-C-Konzentration als etablierter und modifizierbarer Risikofaktor eine wesentliche Rolle für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse 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).

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie nimmt bei Patienten mit der Indikation zur Lipidapherese eine besondere Stellung ein. Dies liegt daran, dass sich die familiäre Hypercholesterinämie in dauerhaft hohen LDL-C-Werten äußert, die jedoch mit herkömmlichen medikamentösen Therapien aufgrund der Entfernung zum LDL-C-Zielwert schwer zu behandeln sind (Lui et al. 2014). Die LDL-C-Werte rangieren zwischen 190 mg/dl (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie) bis hin zu über 1.000 mg/dl (homozygote familiäre Hypercholesterinämie) und resultieren mit der Zeit meist in einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung (Klose et al. 2014). Unter den Lipidapherese-Patienten finden sich häufig Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie, da diese aufgrund der oftmals nicht ausreichenden medikamentösen Behandlung zur Senkung sehr hoher LDL-C-Werte auf die Lipidapherese als „ultima ratio“ zurückgreifen müssen (Ertl et al. 2016).

Grundsätzlich wird die familiäre Hypercholesterinämie in eine heterozygote und eine homozygote Form unterteilt. 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). 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 4. oder 5. Lebensdekade auf (Goldstein et al. 1987), wobei etwa 20 % aller kardialen Ereignisse bei Patienten im Alter unter 45 Jahren dem Krankheitsbild der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie zugeschrieben werden (Hopkins et al. 2011). Da heterozygote Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie ein ca. 20-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK aufweisen, sind sie grundsätzlich als Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einzustufen (Goldberg et al. 2011, Hopkins et al. 2011, Youngblom et al. 2014).

Indikation Lipidapherese

Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko, die ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und Statine vertragen, erhalten als Erstlinientherapie i.d.R. eine Statinmonotherapie (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). Mit einem LDL-C-Senkungspotenzial von im Mittel bis zu 55 % sind Statine die potentesten Lipidsenker, deren Einfluss auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse und Folgeereignisse eindeutig belegt ist (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005, Mukhtar et al. 2005, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators et al. 2010, Weng et al. 2010, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2012, Stone et al. 2014, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2015, Catapano et al. 2016).

In bestimmten Situationen reicht eine Statinmonotherapie zur Behandlung der Patienten allerdings nicht aus. Dies ist der Fall, wenn die LDL-C-Zielwerte von unter 100 mg/dl für Patienten mit hohem bzw. unter 70 mg/dl für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit einer Statinmonotherapie nicht erreicht werden, sich eine hohe Erkrankungsdynamik (vaskulärer Progress) oder eine Manifestation der Atherosklerose in einem anderen Gefäßbett zeigen oder (weitere) kardiovaskuläre Ereignisse eintreten (Genest 2006, Braga et al. 2008, Piepoli et al. 2016). Zur Behandlung dieser Patienten wird zunächst eine Kombinationstherapie mit weiteren medikamentösen lipidsenkenden Therapien empfohlen. Diese kann aus einem Statin und Lipidsenkern, wie Ezetimib, Anionenaustauschern oder Fibraten bestehen (Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016). In einer Meta-Analyse zeigte sich jedoch, dass nach Anwendung vorhandener medikamentöser und diätetischer Maßnahmen zur Lipidsenkung nur 26,8 % der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl erreichen (Gitt et al. 2016). Aufgrund ihrer Entfernung zum LDL-C-Zielwert und der damit verbundenen Erkrankungsdynamik (Fortschreiten der Atherosklerose) besitzen diese Patienten ein besonders hohes Residualrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Gotto 2011, Badimon et al. 2012). Erschwerend kommen oftmals altersbedingte Komorbiditäten hinzu, bei denen es sich häufig um nicht-modifizierbare Risikofaktoren handelt. Die Behandlung der modifizierbaren Risikofaktoren, zu denen der LDL-C-Wert zählt, ist daher essenziell.

In Deutschland sind derzeit zwei generelle Wege zur selektiven Entfernung per Lipidapherese von LDL-C- und Lipoprotein a (Lp(a))-Molekülen vorhanden: aus dem Vollblut oder dem zuvor separierten Plasma. Hierfür stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, für die je zwei venöse Zugänge benötigt werden. Alle Systeme führen zu einer raschen Senkung der LDL-C-Werte um mindestens 60 %. Da die Prä-Lipidapherese-Werte jedoch nach etwa 7 Tagen wieder erreicht sind (sogenannter Rebound-Effekt), muss die Therapie regelmäßig, in 1- bis 2-wöchigem Zyklus wiederholt werden (Vogt 2016, Stefanutti et al. 2017).

Trotz der hohen LDL-C-Senkung durch die Lipidapherese, gibt es bislang allerdings keine randomisierten, kontrollierten Studien, die eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch die Lipidapherese belegen (Klose et al. 2014). Es existieren lediglich einige Beobachtungsstudien/Registerstudien, die auf eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch die Lipidapherese hinweisen (Mabuchi et al. 1998, Jaeger et al. 2009, Leebmann et al. 2013, Schettler

et al. 2017). Insgesamt zeigt sich somit, dass die Lipidapherese eine geeignete Methode zur Reduktion von stark erhöhten LDL-C-Werten nach Ausschöpfung gängiger medikamentöser Therapien ist. Dennoch bleibt die Lipidapherese ein für den Patienten sehr belastendes und teures Verfahren, für das ein hinreichender Nutzennachweis noch aussteht (Ertl et al. 2016, Rosada et al. 2016, Vogt 2017).

Rolle von LDL-C in der Ausprägung der Atherosklerose

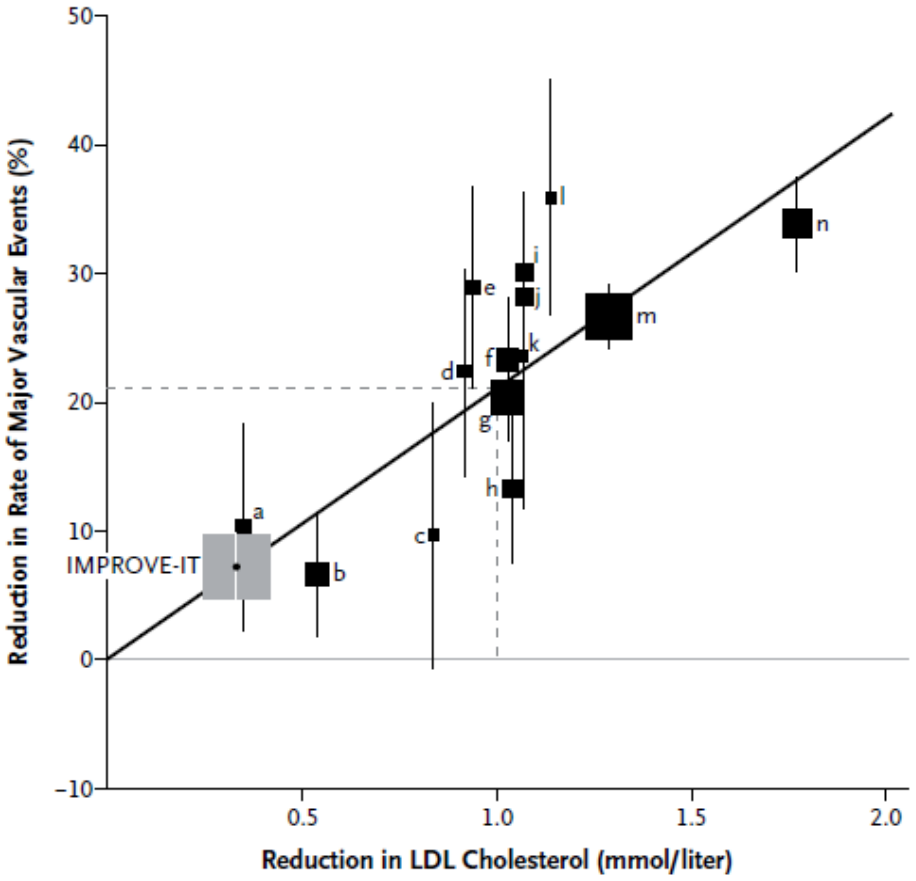
Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung, die sich durch das Vorhandensein verschiedener Risikofaktoren über einen langen Zeitraum hinweg manifestiert hat. Atherosklerotische Gefäßveränderungen können prinzipiell in jeder Arterie des Körpers entstehen. Da es sich um ein Krankheitsgeschehen handelt, das das gesamte Gefäßsystem betrifft, kann eine Plaquebelastung 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). Sie konnten zeigen, dass auch unter optimaler Kontrolle der Risikofaktoren (die Effekte von physischer Aktivität, Blutdrucksenkung und lipidsenkender Therapie wurden modelliert) das residuale 10-Jahres-risiko 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).



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).

Aktuelle Studiendaten, die das Plaquevolumen der Media mithilfe intrakoronarer Bildgebung maßen (z.B. auf Basis von intravaskulärem Ultraschall (intravascular Ultrasound, IVUS) in 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 (siehe 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 LDL-C-Grenzwertes von 70 mg/dl 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 für Evolocumab

Die Zielpopulation für Evolocumab umfasst gemäß Fachinformation in AWG B:

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

AWG B umfasst dabei explizit Patienten, für die als „ultima ratio“ eine Lipidapherese indiziert ist. Weiterhin werden lediglich Patienten betrachtet, die Statine als Behandlungsmöglichkeit tolerieren.

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-Studie und der APHERESE-Studie) 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).

Bei Patienten, die sich für eine Lipidapherese-Behandlung qualifizieren ist das individuelle kardiovaskuläre Risiko meist als sehr hoch einzuschätzen. Diese Patienten haben in der Regel sehr hohe LDL-C-Werte, die mittels herkömmlicher diätetischer und medikamentöser Behandlungen nicht ausreichend gesenkt werden können (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V.). Zusätzlich werden häufig progressive Formen einer atherosklerotischen Erkrankung oder bereits eingetretene kardiovaskuläre Ereignisse bei diesen Patienten beobachtet (Barter 2002).

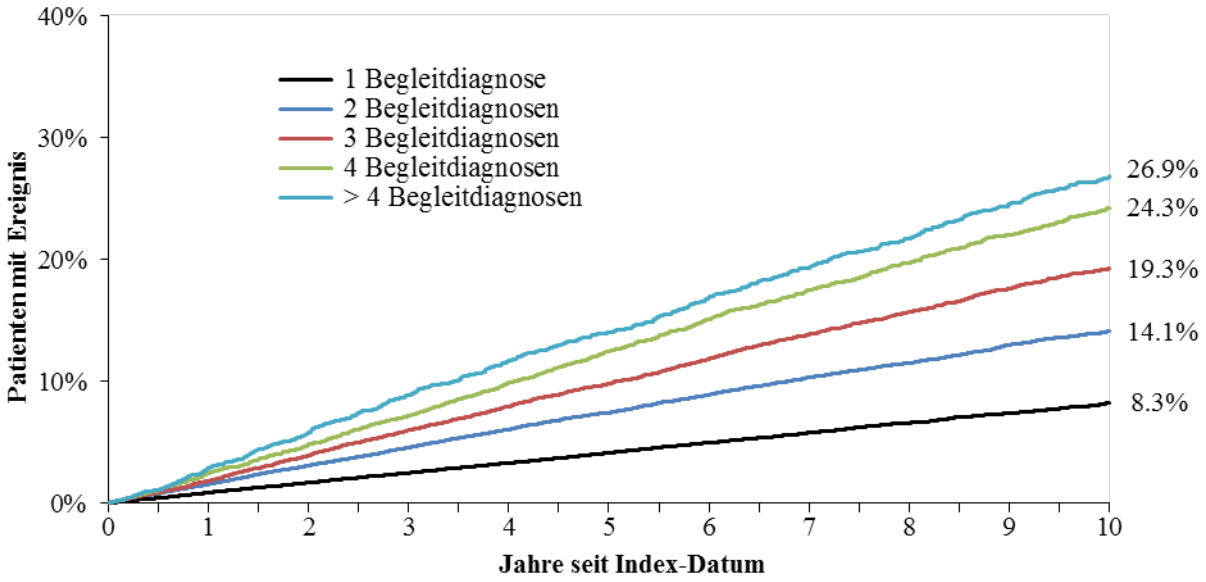
In einer erstmalig durchgeführten Analyse von longitudinalen Daten deutscher Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie konnte das reale kardiovaskuläre Risiko für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall ermittelt werden. Die Identifikation von Risikofaktoren mittels einer adjustierten 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: 1,71; 95 %-KI [1,61; 1,82]; p-Wert < 0,001) (Laufs et al. 2016). Mehr als 4 Begleitdiagnosen erhöhen den Faktor sogar auf 3,23 (HR: 3,23; 95 %-KI [2,96; 3,54]; p-Wert < 0,001) (siehe 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

Variablen (Cox-Regression)	**HR**	**95 %-KI**	**p-Wert**
> 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
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. Quelle: (Laufs et al. 2016)			

Werden die erhobenen Daten als Kaplan-Meier-Kurve über einen Zeitraum von 10 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 erleiden, 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 dennoch die Dringlichkeit einer Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Vorereignissen und Komorbiditäten bewusst. 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)

Unter den Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko gibt es eine Teilpopulation an Patienten, die trotz Ausschöpfung aller medikamentösen und diätetischen Maßnahmen ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Diese Patienten haben aufgrund des kausalen Zusammenhangs zwischen einer langfristigen Exposition mit LDL-C, der Atherosklerose und möglicher kardiovaskulärer Ereignisse einen besonders hohen Behandlungsbedarf (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005, Sabatine et al. 2015, Nicholls et al. 2016, Giugliano et al. 2017c). Die Existenz weiterer Risikofaktoren, die häufig nicht modifizierbar sind, steigert die Behandlungsbedürftigkeit zusätzlich (Bohula et al. 2017). Um das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu vermeiden, ist als profundes Mittel eine schnelle Senkung des LDL-C im Blut angezeigt und erforderlich (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005, Catapano et al. 2016, Piepoli et al. 2016).

Leitlinienbasierte Therapieempfehlung 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 eine Verdopplung 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 LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl (Gitt et al. 2016). Auch in der EUROASPIRE-Studie erreichten trotz lipidsenkender Therapie nur 21 % der Patienten mit einem vorangegangenen kardiovaskulären Ereignis den LDL-C-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 Prävention beiträgt.

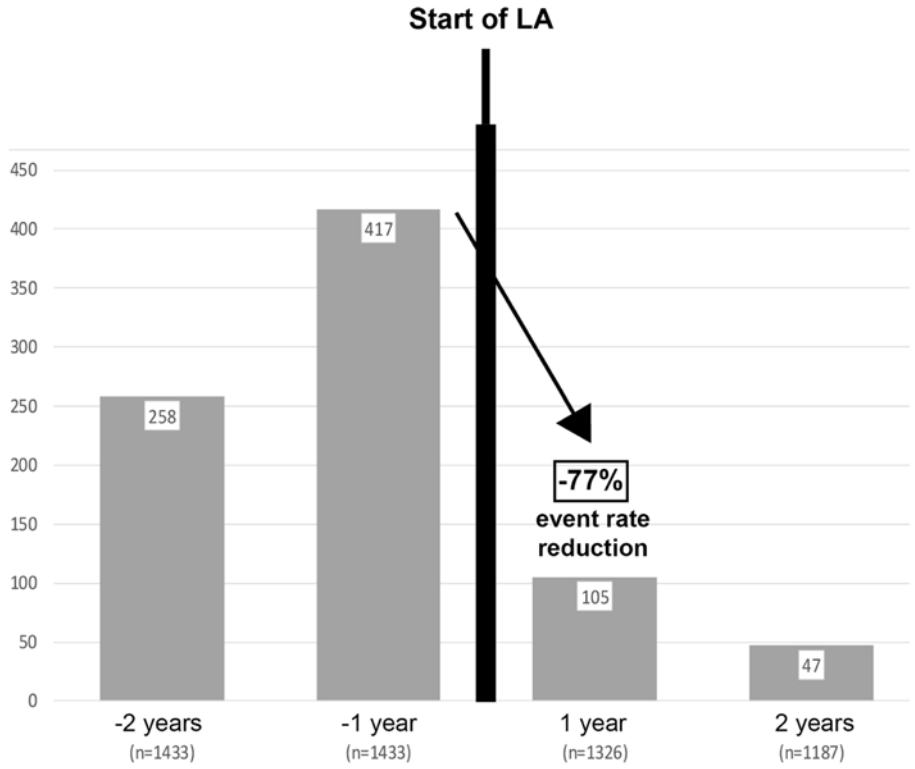
Stellenwert und Evidenz der Lipidapherese bei der Behandlung von Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko

Für Patienten mit einem (sehr) hohen individuellen kardiovaskulären Risiko bei denen LDL-C-Werte mittels herkömmlicher diätetischer und medikamentöser Behandlungen nicht ausreichend gesenkt werden können, liegt per se eine Indikation zur Lipidapherese-Behandlung vor (Vogt 2016). Bei der Lipidapherese handelt es sich um ein Verfahren zur Blutreinigung ähnlich einer Hämodialyse, bei dem aus dem Blut bestimmte Blutfette, insbesondere LDL-C und Lp(a), effektiv extrahiert werden können. Die Lipidapherese-Behandlung erfolgt extrakorporal, d.h. das Blut wird außerhalb des Körpers von Lipiden befreit und wieder in den Körper zurückgeführt (Mellwig 2002).

Hierfür stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, für die je zwei venöse Zugänge benötigt werden. In Deutschland sind derzeit zwei Wege zur selektiven Entfernung von LDL-C- und Lp(a)-Molekülen vorhanden: aus dem Vollblut oder dem zuvor separierten Plasma. Alle Systeme führen zu einer raschen Senkung der LDL-C-Werte um mindestens 60 % (Vogt 2016). In Abhängigkeit des Schweregrades der Fettstoffwechselstörung werden Lipidapherese-Behandlungen in 1- bis 2-wöchigen Abständen durchgeführt. Abhängig von dem Verfahren dauert eine Behandlung 1,5 bis 3 Stunden (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. , Bambauer et al. 2012).

Trotz der klaren Reduktion des LDL-C durch die Lipidapherese, fehlt es an Evidenz auf Basis randomisierter kontrollierter Studien, die die Wirkung der Lipidapherese auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse belegt. Aktuell existieren lediglich einige Beobachtungs-studien/Registerstudien, die auf einen Effekt der Lipidapherese hinsichtlich einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse hinweisen (Mabuchi et al. 1998, Jaeger et al. 2009, Leebmann et al. 2013, Schettler et al. 2017). So konnten Mabuchi et al. in einer Studie mit 130 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zeigen, dass kardiovaskuläre Ereignisse durch eine Lipidapherese-Behandlung um insgesamt 72 % reduziert werden können (Mabuchi et al. 1998).

Eine aktuelle Untersuchung des deutschen Lipidapherese-Registers berichtete über den Zusammenhang zwischen einer Lipidapherese-Behandlung und der Anzahl von Major coronary Events (MACE) (Schettler et al. 2017). Dabei wurden die Zeiträume vor und nach Beginn einer regelmäßigen Lipidapherese-Behandlung bei insgesamt 1.435 Patienten miteinander verglichen. Im Ergebnis zeigte sich eine deutliche Abnahme der MACE nach der Lipidapherese-Behandlung (siehe Abbildung 3-4). Weiterhin konnte der LDL-C-Wert in der betrachteten Kohorte über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren um durchschnittlich 67,5 % gesenkt werden. Dies zeigt also, dass für die Lipidapherese zwar ein klarer Effekt auf die Höhe des LDL-C zu Tage tritt, aber der Nachweis des Nutzens der Lipidapherese zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse abschließend noch aussteht.



Quelle: (Schettler et al. 2017)

Abbildung 3-4: Major Coronary Events (MACE) 1 und 2 Jahre vor (y - 2 und y - 1) und 2 Jahre (y + 1 und y + 2) unter Lipidapherese-Behandlung (LA). Daten entstammen einer Untersuchung des deutschen Lipoprotein-Apherese-Registers (GLAR)

Limitationen der Lipidapherese

Administrativer Aufwand

In Deutschland muss die Lipidapherese vom behandelnden Arzt beantragt werden. Für den Antrag sind u.a. die ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten vor der Indikationsstellung, das Vorliegen eines Qualifikationsnachweises des durchführenden Vertragsarztes sowie die Genehmigungserteilung der kassenärztlichen Vereinigung (KV) notwendig. Die patientenindividuelle Genehmigung ist jeweils auf 1 Jahr befristet und muss bei fortdauerndem Behandlungsbedarf erneut eingeholt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017a).

Die Beantragung der Lipidapherese erfolgt über den Vertragsarzt bei der sog. Apherese-Kommission. Dabei ist zu folgenden Punkten Stellung zu nehmen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017a):

- Begründung der Indikation bzw. deren Fortdauern
- Art der progredienten kardiovaskulären Erkrankung (KHK und/oder pAVK und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung)

- Klinischer Verlauf der Progredienz der Erkrankung
- Bildgebende Dokumentation der Progredienz der kardiovaskulären Erkrankung
- Relevante Laborparameter und deren Verlauf (z.B. LDL-C und Lp(a))
- Bisherige Therapiemaßnahmen mit Angabe der Arzneimittel, ihrer Dosierung und der jeweiligen Behandlungsdauer
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die zu einer Therapieänderung bzw. zum Absetzen geführt haben, mit UAW-Meldung
- Ggf. vorliegende Kontraindikationen

Aus der Dokumentation muss hervorgehen, dass jeweils eine Befundkonstellation vorliegt, für die es keine Therapiealternativen gibt, und die Lipidapherese somit eine „ultima ratio"-Behandlung darstellt. Häufig kommt es zu einer Ablehnung von Erstanträgen. Im Bezirk Brandenburg beispielsweise wurde im Jahr 2012 10 von 19 gestellten Erstanträgen nicht stattgegeben (Hofmann 2013). Die Ablehnung des Verfahrens stellt für Betroffene eine zusätzliche Belastung dar, da bisher keine alternative Behandlung zur Verfügung steht.

Da dieses strikte Verfahren den Einsatz der Lipidapherese selbst bei dieser Population mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko limitiert, wird sie nur bei einem kleinen Prozentsatz der infrage kommenden Patienten tatsächlich angewendet. Gerade bei Patienten mit einer erhöhten Erkrankungsdynamik bzw. Krankheitsschwere (z.B. Akutes Koronarsyndrom (Acute coronary Syndrome, ACS) oder Dreigefäß-Erkrankung) kann prognostisch gesehen wichtige Zeit verloren gehen. Hinzu kommt, dass es zusätzlich Gründe für eine Nichtdurchführung einer Lipidapherese gibt. Denkbar sind hier die Ablehnung der Lipidapherese durch den Patienten oder auch eine mögliche Kontraindikation, insbesondere bei dem Vorliegen einer Hypertension (Vogt 2016). Somit existiert eine therapeutische Unterversorgung bei denjenigen Patienten, die eine schnelle und effektive LDL-C-Senkung am nötigsten haben.

Rebound-Effekt

Die Lipidapherese führt in der Regel direkt nach der Behandlung zu einer Reduktion des LDL-C von 60 bis 70 % (Leebmann et al. 2013). Allerdings hebt sich dieser Effekt nach Beendigung der Lipidapherese kontinuierlich auf, so dass nach etwa 7 Tagen wieder das LDL-C-Ausgangsniveau erreicht wird (sogenannter Rebound-Effekt) (Bambauer et al. 2012, Vogt 2016, Stefanutti et al. 2017). Um einen dauerhaften LDL-C-Senkungseffekt zu erzielen ist daher lebenslang alle 7 bis 14 Tage eine Lipidapherese-Behandlung nötig, die mit starken Belastungen für den Patienten verbunden ist (Lane et al. 1995, Donner et al. 1997, Mabuchi et al. 1998, Thompsen et al. 2006, Bambauer et al. 2012). Für einen optimalen Senkungseffekt wird ein wöchentlicher Zyklus der Lipidapherese empfohlen (Stefanutti et al. 2017).

Minderung der Lebensqualität

Bei der Lipidapherese handelt es sich um ein invasives Therapieverfahren, welches die Patienten in ihrer Lebensqualität stark einschränkt. Mit einer Sitzungsdauer von 1,5 bis 3 Stunden, einem Therapiezyklus von 7 bis 14 Tagen und oftmals weiten Anreisewegen zum Therapieort stellt die Lipidapherese ein sehr zeitintensives Verfahren dar (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. , Bambauer et al. 2012). Dies beeinträchtigt den Alltag des Patienten und erschwert die Aufnahme einer regelmäßigen Arbeit. Betroffene sind räumlich an Orte gebunden, an denen die Lipidapherese durchgeführt werden kann. Zudem können die angeführten Einschränkungen durch die Lipidapherese-Behandlung ebenso eine Belastung für Verwandte und (Ehe-)Partner der Patienten bedeuten. Diese Beeinträchtigung des normalen Lebens schränkt die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen ein und kann auch psychische Folgen nach sich ziehen (Rosada et al. 2016).

Nach längerer Therapiedauer ist häufig eine Shuntanlage erforderlich, die insbesondere bei älteren Patienten problematisch sein kann. Weitere Nachteile sind die Notwendigkeit einer Heparinisierung und die Entfernung von Mittelmolekülen aus dem Blut. Beides kann hypotensive Episoden und Gerinnungsstörungen hervorrufen. Nicht selten erzeugen extrakorporale Verfahren chronische Entzündungen, die wiederum zu chronischen Schmerzen führen können (Rosada et al. 2016).

Auch wenn die Lipidapherese für viele Patienten die letzte Möglichkeit zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse darstellt, geht sie mit einer Vielzahl physischer und psychischer Einschränkungen einher, die auch die Lebensqualität von Patienten stark beeinträchtigen können. Dies wurde in einem 2014 durchgeführten Psychodrama-Workshop deutlich, in welchem von den Betroffenen insbesondere die Aspekte „invasive Therapie“, „physische und psychische Abhängigkeit“, „Zeitaufwand“ und „Nebenwirkungen der Therapie“ der Lipidapherese zugeordnet wurden (Schmid et al. 2015).

Zusammenfassende Aspekte

Die genannten Gründe zeigen, dass die Lipidapherese mit gravierenden Limitationen verbunden ist. Darüber hinaus ist der Zugang zur Lipidapherese durch administrative Hürden erschwert (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Insgesamt wird deutlich, dass die Notwendigkeit zusätzlicher Therapien zur Behandlung von Patienten, die nach Ausschöpfung der herkömmlichen medikamentösen und diätetischen Therapien ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen, eindeutig besteht.

Bedeutung von Evolocumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, für die eine Lipidapherese indiziert ist

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.

Die Behandlung von Patienten mit Evolocumab, für die eine Indikation zur Lipidapherese besteht, wurde in der APHERESE-Studie untersucht. Es zeigte sich, dass 84 % der Lipidapherese-Behandlungen durch den Einsatz von Evolocumab vermieden werden konnten. Zusätzlich konnten signifikante Unterschiede in der Lebensqualität zugunsten von Evolocumab festgestellt werden, und zwar beim Summenscore des Fragebogens SF-36 v2 (siehe Modul 4B).

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 von Evolocumab konnte eine Konstanz in der LDL-C-Senkung in den Studien GLAGOV (78 Wochen), OSLER-1 (4 Jahre) und der gepoolten PROFICIO-Analyse (ca. 1 Jahr) demonstriert 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 PCSK9i. 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 Notwendigkeit einer Lipidapherese-Behandlung um ca. 84 % (siehe Modul 4 B),
- führte Evolocumab zu einer signifikanten Erhöhung des physischen Summenscores des SF36 v2 im Vergleich zur Lipidapherese,
- 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 2 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) und
- 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) und gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind und deshalb eine Lipidapherese als „ultima ratio“ indiziert ist, besteht ein akuter therapeutischer Bedarf (AWG B). Diese Patienten weisen häufig einen LDL-C-Wert auf, der weit über dem Zielwert von 70 mg/dl liegt (Gitt et al. 2016), obwohl zur Kontrolle der Atherosklerose und Plaquebildung eine deutliche Unterschreitung dieses Zielwertes notwendig wäre (Nicholls et al. 2016, Giugliano et al. 2017c).

Durch eine Therapie mit Evolocumab haben diese besonders gefährdeten Patienten die Möglichkeit, die invasive Lipidapherese zu vermeiden und dennoch die LDL-C-Werte dauerhaft zu senken. In der Folge können der oft schnell voranschreitende Progress der Atherosklerose aufgehalten und damit kardiovaskuläre Ereignisse vermieden werden. Auch die damit verbundenen hohen Kosten für das Gesundheitssystem werden reduziert. Die Lipidapherese ist eine verträgliche und unter klinischen Bedingungen sichere Methode zur Senkung der LDL-C-Werte. Allerdings ist sie nicht nur zeitintensiv, sondern auch mit hohen Kosten und einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen verbunden (Ertl et al. 2016, Rosada et al. 2016, Vogt 2016). Zusätzlich ist die Evidenzlage schwach, da lediglich einige Beobachtungsstudien/Registerstudien vorliegen, die auf eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse hinweisen (Mabuchi et al. 1998, Jaeger et al. 2009, Leebmann et al. 2013, Schettler et al. 2017). Evolocumab stellt somit aufgrund seiner effektiven Wirksamkeit in Bezug auf die Senkung des LDL-C-Wertes, des Entfalls der Notwendigkeit einer Lipidapherese-Behandlung, der Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Lipidapherese, der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und seines günstigen Sicherheitsprofils eine therapeutische Verbesserung sowie eine 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 B umfasst erwachsene Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. In AWG B werden nur Patienten betrachtet, für die eine Behandlung mit Statinen infrage kommt.

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).

Neben Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie stellt sich für AWG B auch die Frage nach Prävalenz und Inzidenz der Patienten, für die eine Lipidapherese indiziert ist. Die Verfügbarkeit der hierzu öffentlich zugänglichen Literatur wird in einem gesonderten Abschnitt nach der Darstellung von Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie beschrieben.

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)

Studie (Publikation)	**Studien-population und Patientenalter**	**Methodik/ Qualität der Datenerhebung**	**Berichtete Daten**	**Information zur Prävalenz**	**Definition der Risikogruppen**
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
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)

Studie (Publikation)	**Studien-population und Patientenalter**	**Methodik/ Qualität der Datenerhebung**	**Berichtete Daten**	**Information zur Prävalenz**	**Definition der Risikogruppen**
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
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 54,3 %: 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 % (PRO-CAM-Score); 54,3 % (Framingham-Score)	Patienten mit (sehr) hohem Risiko anhand des NCEP III Kriteriums, des PROCAM- oder des Framingham-Scores

Studie (Publikation)	**Studien-population und Patientenalter**	**Methodik/ Qualität der Datenerhebung**	**Berichtete Daten**	**Information zur Prävalenz**	**Definition der Risikogruppen**
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)
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 erwachs-enen Bevölk-erung 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]

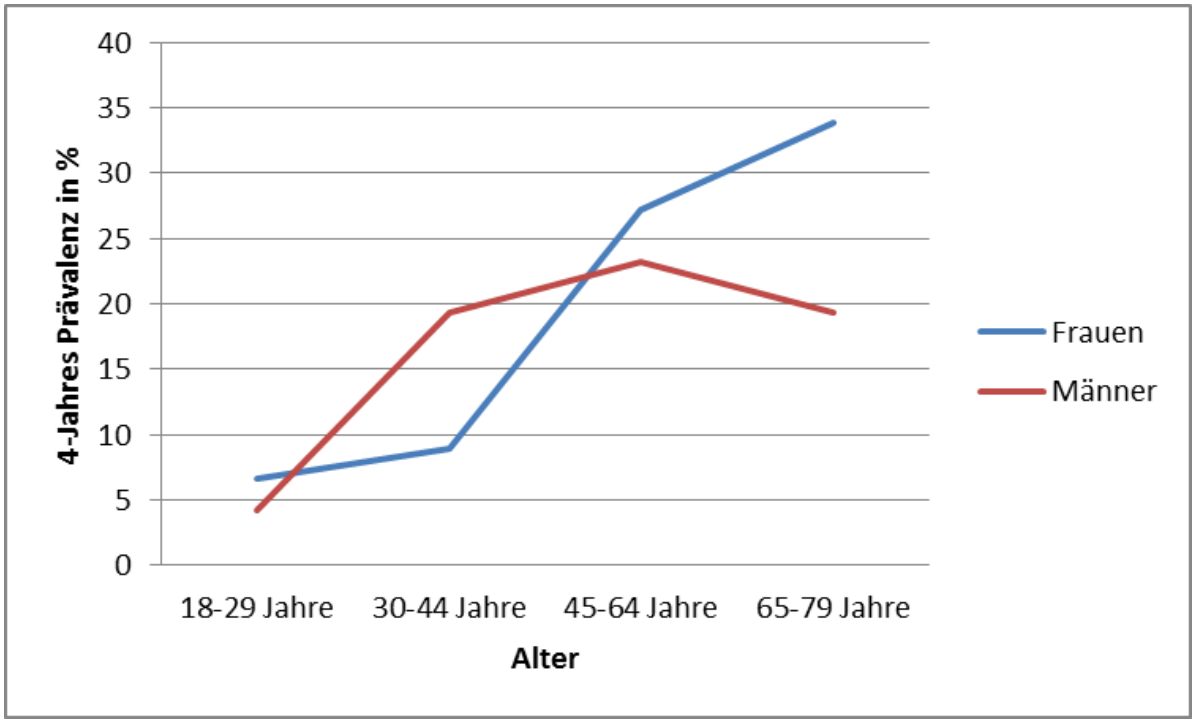
Studie (Publikation)	Studien-population und Patientenalter	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Information zur Prävalenz	Definition der Risikogruppen
STAAB (Tiffe et al. 2017)	1.379 Patienten mit einem Durchschnitts-alter von 53 Jahren, 52,9 % weiblich	Patientenba-sierte Selbst-angaben 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; ATPIII: Adult Treatment Panel III; CoRiMa: German Coronary Risk Management; DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland in der ersten Erhebungswelle; DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; EUROASPIRE: European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events; ECDS: European Cardiovascular Disease Statistics; ESC: European Society for Cardiology; GEMCAS: German Metabolic and Cardiovascular Risk Project; 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).

Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

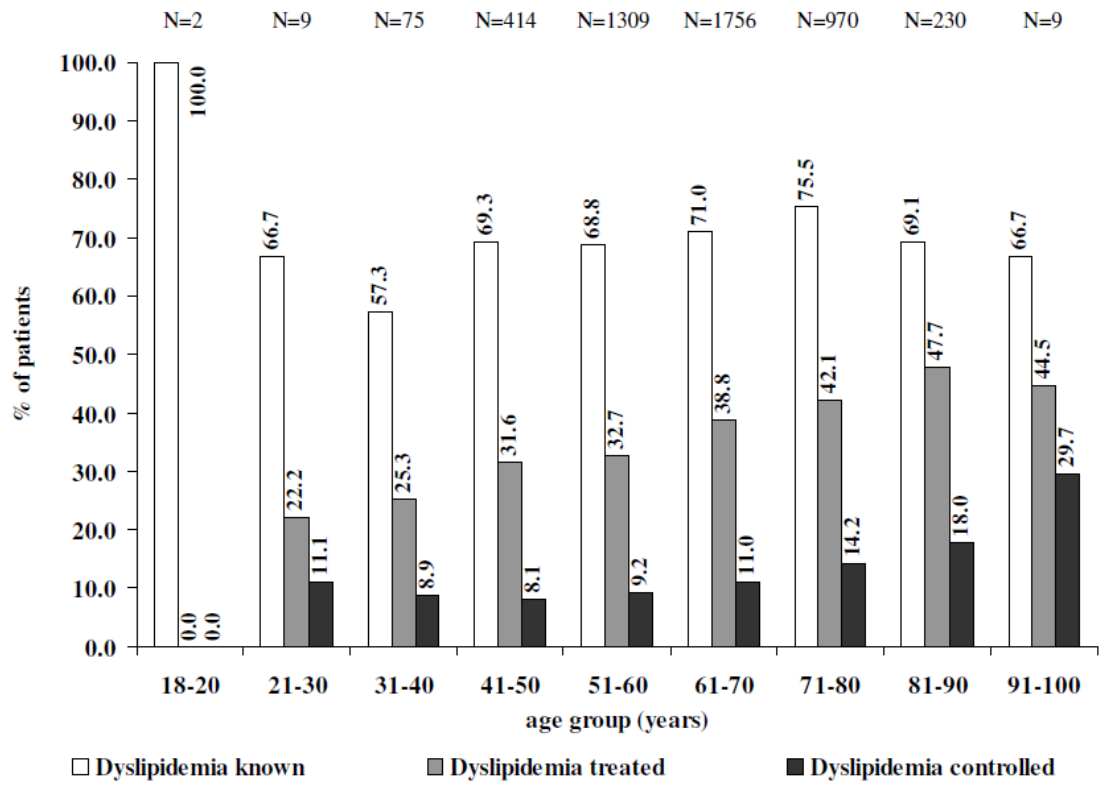
Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden zwischen 2008 und 2011 in der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS1) 8.152 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren bezüglich einer bestehenden Lipidstoffwechsel-störung befragt. Demnach wiesen unter Berücksichtigung 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). Während die Prävalenz mit dem Alter stetig anstieg, konnten zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebenszeitprävalenz festgestellt werden (siehe Abbildung 3-5) (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).



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

Abbildung 3-5: Anstieg der 4-Jahres-Prävalenz an Patienten mit Hypercholesterinämie der kardiovaskulären Risikokategorie „stark erhöht“ (TC ≥ 240 mg/dl) mit zunehmendem Alter

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 (siehe Abbildung 3-6). 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 3-6: 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 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 Hochrisikokategorie, durch einen stark erhöhten Anteil an männlichen Patienten (Böhler et al. 2007). Auf Basis des PROCAM- bzw. des Framingham-Scores wurden ähnliche Dyslipidämie-Prävalenzraten von 57 % bzw. 54,3 % festgestellt.

Assmann et al. betrachteten 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 der Hochrisikokategorie zuzuordnen waren. Die Gruppe 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 < 100mg/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 2017b). 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 2017a). 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 6.913.013 Patienten und für das Jahr 2014 6.903.963 Patienten ermittelt werden. 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 2016a). Für die Jahre 2015 und 2014 ergeben sich unter Hinzunahme der für das Jahr ermittelten Gesamtbevölkerungszahl (Statistisches Bundesamt 2016a) analog Prävalenzen von je 10,1 % und 10,2 % (siehe Tabelle 3-5).

[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

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten 2014-2016 absolut und in % 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 KI [6.874.789; 6.933.258]	10,2 %	924.165 KI [921.289; 927.109]	1,4 %
2015	6.913.203 KI [6.884.010; 6.942.517]	10,1 %	863.808 KI [861.297; 866.381]	1,3 %
2016	6.891.291 KI [6.862.143; 6.920.560]	10,0 %	901.923 KI [899.185; 904.727]	1,3 %
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen GmbH 2017a)				

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 gemischter 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 2009). 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.

Prävalenz und Inzidenz erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, für die eine Lipidapherese indiziert ist, auf Basis öffentlich zugänglicher Literatur

In Deutschland sind keine öffentlich zugänglichen Publikationen verfügbar, in denen Prävalenz und Inzidenz von erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, für die eine Lipidapherese infrage kommt, erhoben worden sind.

Stattdessen ist auf Basis öffentlich zugänglicher Literatur lediglich die Anzahl der in Deutschland gestellten Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese verfügbar. Diese wird jedes Jahr als Teil des Qualitätsberichts der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) veröffentlicht. Insgesamt wurden im Jahr 2015 3.269 Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese gestellt (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016). Davon entfielen 1.827 Anträge (56 %) auf die Durchführung einer Lipidapherese aufgrund einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie. Es zeigt sich, dass bei der Anzahl von Anträgen zur Durchführung einer Lipidapherese ein stetiger Zuwachs über die Jahre 2013 - 2015 von im Schnitt 18,0 % ([15,6 % (Veränderung von 2013 auf 2014) + 20,4 % (Veränderung von 2014 auf 2015)]/2 = 18,0 %) zu verzeichnen war (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016). Die Gesamtanzahl der Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese setzte sich zusammen aus der Anzahl der Neuanträge und Folgeanträge. Tabelle 3-6 gibt einen Überblick über die in den Jahren 2013 - 2015 gestellten Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese.

Tabelle 3-6: Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese in den Jahren 2013 - 2015

	2013	2014	Veränderung von 2013 auf 2014	2015	Veränderung von 2014 auf 2015
Lipidapherese-Anträge gesamt	2.348	2.715	+ 15,6 %	3.269	+ 20,4 %
Erstanträge[a]	610	679	+ 11,3 %	724	+ 6,6 %
Folgeanträge[b]	1.738	2.036	+ 17,1 %	2.545	+ 25,0 %
Lipidapherese aufgrund einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie	220	123	- 44,1 %	130	+ 5,7 %
Erstanträge	45	18	- 60,0 %	18	± 0 %
Folgeanträge	175	105	- 40,0 %	112	+ 6,7 %
Lipidapherese aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie	1.289	1.542	+ 19,6 %	1.697	+ 10,1 %
Erstanträge	243	308	+ 26,7 %	261	- 15,3 %
Folgeanträge	1.046	1.234	+ 18,0 %	1.436	+ 16,4 %

	2013	2014	Veränderung von 2013 auf 2014	2015	Veränderung von 2014 auf 2015
Lipidapherese aufgrund einer isolierten Lp(a)-Erhöhung	839	1.050	+ 25,1 %	1.442	+ 37,3 %
Erstanträge	322	353	+ 9,6 %	445	+ 26,1 %
Folgeanträge	517	697	+ 34,8 %	997	+ 43,0 %

a: 69,1 % angenommene Erstanträge zur Lipidapherese 2015.
b: 99,1 % angenommene Folgeanträge zur Lipidapherese 2015.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016)

Hinsichtlich der Anzahl der jährlich durchgeführten Lipidapheresen muss berücksichtigt werden, dass der Einsatz der Lipidapherese aufgrund des aufwändigen, komplexen und strikten Verfahrens selbst bei Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko sehr limitiert ist (siehe auch Diskussion in Abschnitt 3.2.2). Verschiedene Studien wiesen bereits darauf hin, dass zwischen der Anzahl der durchgeführten Lipidapheresen und der Anzahl von Patienten, die mit einer Lipidapherese behandelt werden sollten, eine große Lücke besteht (Schettler et al. 2012, Emmrich et al. 2015, Ertl et al. 2016). Dies ist vor allem bei Patienten mit einer (familiären) Hypercholesterinämie und einer kardiovaskulären Vorbelastung der Fall, da für diese eine starke LDL-C-Senkung auf < 70 mg/dl angezeigt ist (Schettler et al. 2012).

Für die Behandlung von Patienten mittels Lipidapherese kommen deshalb nur Ärzte mit einer Genehmigung zur Durchführung einer Lipidapherese infrage. Zum 31.12.2015 gab es in Deutschland 1.109 Ärzte mit einer solchen Genehmigung (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016). Dies unterstützt die Einschätzung von Experten, dass viele Ärzte und Patienten gar nicht um die Möglichkeit einer Behandlung mit einer Lipidapherese oder die Voraussetzungen zur Durchführung wissen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016c). Falls Arzt und Patient sich jedoch für die Durchführung einer Lipidapherese entscheiden, so müssen für die Durchführung für jeden Patienten umfangreiche Anträge ausgefüllt und der zuständigen Krankenversicherung übermittelt werden (Fassbender et al. 2013, Klingel 2013). Diese werden dann von der jeweiligen Apherese-Kommission der Krankenversicherungen unter Mitwirkung des medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK) geprüft (Fassbender et al. 2013, Vogt 2016). Zusätzlich sind beim Erstantrag ein kardiologisches und ein lipidologisches Gutachten erforderlich (Vogt 2016). Die Apherese-Kommission der Krankenversicherung übermittelt das Ergebnis der Prüfung dann an die Krankenkasse des Patienten, die dem Patienten dann einen schriftlichen Leistungsbescheid für die Übernahme der Kosten der Lipidapherese für ein Jahr zukommen lässt (Fassbender et al. 2013, Vogt 2016).

Darüber hinaus gibt es auch Patienten, die die Durchführung einer Lipidapherese von sich aus ablehnen. Gründe hierfür können die physische Belastung durch die invasive Therapie, der hohe Zeitaufwand und die Entfernung zum Therapieort sein. Hinzu kommt, dass die flächendeckende Versorgung zur Durchführung der Lipidapherese nicht gewährleistet ist, da es hierfür zu wenige behandelnde Ärzte und Lipidzentren gibt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016b, Dippel et al. 2017).

Die beschriebenen Punkte machen klar, warum die Anzahl an durchgeführten Lipidapheresen die Anzahl an Patienten, die eine Lipidapherese benötigen bzw. für diese infrage kommen, stark unterschätzt. Die Anzahl an durchgeführten Lipidapheresen (bzw. dafür angenommenen Anträgen) kann daher auch nicht als valider Schätzer für die Gesamtpopulation an Patienten herangezogen werden, für die die Lipidapherese indiziert ist.

Selbst der G-BA stellt klar, dass nicht bei allen Patienten mit einer Indikation für eine Lipidapherese eben jene auch durchgeführt wird (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016d). Der G-BA geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten, die eine Lipidapherese benötigen auf Basis der Zahlen der KBV um den Faktor 2 bis 3 unterschätzt wird (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016d). Basierend auf der Anzahl der Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese im Jahr 2015 von 3.269 (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016), würde sich so bereits eine Anzahl von 6.538 - 9.807 Patienten, für die eine Lipidapherese indiziert ist, ergeben. Berücksichtigt man nur die Anzahl der Anträgen zur Durchführung einer Lipidapherese zur Behandlung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und schwerer Hypercholesterinämie von 1.827, so würde sich analog eine Anzahl von 3.654 - 5.481 Patienten ergeben, für die eine Lipidapherese indiziert ist. Bei einer Untersuchung der von der KBV veröffentlichten Daten zur Lipidapherese fällt auf, dass es im Zeitraum von 2010 bis 2015 zu einer stetigen Steigerung der Anzahl der Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese gekommen ist (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2012, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2013, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016).

Im Schnitt betrug diese Steigerung von 2010 bis 2015 16,9 % bezüglich der Gesamtanzahl an Anträgen zur Durchführung einer Lipidapherese und 9,3 % für die Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und schwerer Hypercholesterinämie. Wird die Anzahl der Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese insgesamt und für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und schwerer Hypercholesterinämie auf das Jahr 2017 extrapoliert, so ergeben sich für 2017 jeweils 4.466 und 2.183 erwartete Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese für die jeweiligen Patientengruppen. Multipliziert mit dem vom G-BA geschätzten Faktor von 2 bis 3 zur Schätzung der Patienten, für die eine Lipidapherese indiziert ist, würden sich für das Jahr 2017 8.932 - 13.398 Lipidapheresen insgesamt und 4.366 - 6.549 Lipidapheresen für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und schwerer Hypercholesterinämie ergeben.

Klinische Experten schätzen die Anzahl an Patienten, die mit einer Lipidapherese behandelt werden müssten, jedoch noch weitaus höher ein. Die Anzahl der Patienten wird hier mit 30.000 - 60.000 beziffert (Ertl et al. 2016, Gemeinsamer Bundesausschuss 2016a). Eine andere Schätzung beziffert die Anzahl der Patienten sogar mit 176.000 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016b). Hinzu kommt eine Untersuchung auf Basis deutscher Praxisdaten, die zu dem Ergebnis kam, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten um den Faktor 10 bis 30 (je nach angenommenem LDL-C-Zielwert) über der Anzahl der Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese liegt. Wird die Gesamtanzahl an Lipidapheresen aus dem KBV Qualitätsbericht für das Jahr 2015 zugrunde gelegt, so ergibt sich hier eine vermutete Populationsgröße von 32.690 - 98.070. Nimmt man die Anzahl an Anträgen zur Durchführung einer Lipidapherese zur Behandlung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und schwerer Hypercholesterinämie als Grundlage, so ergibt sich eine Populationsgröße von 18.270 - 54.810.

Insgesamt zeigt sich, dass bei der tatsächlichen Anzahl an Patienten, für die eine Lipidapherese indiziert ist eine große Unsicherheit existiert. Die Schätzungen von G-BA und klinischen Experten rangieren im Bereich 6.538 - 176.000 für die Lipidapherese insgesamt und im Bereich 3.654 - 176.000 für die Lipidapherese zur Behandlung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und schwerer Hypercholesterinämie. Um dieser Unsicherheit zu begegnen wurde die Anzahl an Patienten mit einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko und primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Lipidapherese indiziert ist, im Zuge der Bestimmung der Anzahl an Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in AWG B berechnet. Diese Berechnung wurde auf Basis der IMS® Disease Analyzer Datenbank durchgeführt und wird in Abschnitt 3.2.5 präsentiert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 „Lipidapherese“	48.058 95 %-KI [47.632; 48.488]	45.008 95 %-KI [44.596; 45.424]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen GmbH 2017b)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 B umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.

AWG B fokussiert dabei jedoch nur auf Patienten, für die eine Statinbehandlung infrage kommt. Patienten mit einer Statinintoleranz sind nicht Bestandteil der Zielpopulation von AWG B.

Weiterhin wurden für die Quantifizierung der Zielpopulation nur Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko bzw. einem kardiovaskulären Risikoprofil entsprechend der FOURIER-Studie ausgewählt, also Patienten mit einem kardiovaskulären Vorereignis (Kriterium 3) und einer bestimmten Risikofaktor-Konstellation (Kriterium 4). Hiermit wurde sichergestellt, dass die Patienten identifiziert werden, die aufgrund ihres sehr hohen kardiovaskulären Risikoprofils einen dringenden Bedarf haben den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl zu erreichen (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

Es sei darauf hingewiesen, dass Evolocumab zusätzlich zu den Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie und sehr hohem kardiovaskulären Risiko zur Behandlung von Patienten mit homozygoter oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen kein kardiovaskuläres Ereignis oder eine vaskuläre Erkrankung vorliegen muss, zugelassen ist. Diese Patienten können ebenfalls für eine Lipidapherese infrage kommen, sofern die Patienten ihren LDL-C-Zielwert nach Ausschöpfung aller medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung nicht erreichen. Auch die Verordnungseinschränkung zu Evolocumab gemäß Arzneimittelrichtlinie, Anlage III des G-BA weist diese Patientengruppen eindeutig als mit Evolocumab behandlungsfähig aus (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017b). Der Einbezug dieser Patientengruppen in die Quantifizierung der Zielpopulation gestaltet sich jedoch aufgrund der unzureichenden Identifizierbarkeit der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie schwierig. Dies liegt vor allem daran, dass ein großer Teil der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ohne kardiovaskuläres Ereignis gar nicht als solche diagnostiziert werden und diese 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 in der Zielpopulation würde unter Berücksichtigung dieser Patientengruppe höher ausfallen als in der folgenden Darstellung gezeigt.

Für AWG B wurden aus der Population der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko gemäß den FOURIER-Kriterien anschließend diejenigen herangezogen, die eine maximal tolerierbare Statintherapie (Kriterium 5) erhielten und die einen LDL-C-Wert $\geq$ 130 mg/dl aufwiesen (Kriterium 6). Weitere, über Statine hinausgehende Therapie-konstellationen mussten nicht betrachtet werden, da Patienten, die ein LDL-C von mindestens 130 mg/dl aufweisen, den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl LDL-C auch nach Ausschöpfung jedweder herkömmlicher medikamentöser lipidsenkender Therapien zusätzlich zu Statinen (Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate) nicht erreichen können. Damit können diese Patienten den LDL-C-Zielwert nur noch mittels Lipidapherese oder Evolocumab erreichen. Von diesen Patienten wurden in einem letzten Schritt (Kriterium 7) nur diejenigen ausgewählt, die in der gesetzlichen Krankversicherung versichert waren.

Für die Quantifizierung der Zielpopulation in AWG B mussten aus den genannten Gründen 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 $\geq$ 130 mg/dl und können damit auch unter Ausschöpfung aller medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen.

7. Die Patienten sind in der GKV versichert.

Bis auf die Kriterien 3, 4 und 6 entspricht die Zielpopulation in AWG B den gleichen Kriterien wie die Zielpopulation in AWG A. Damit stellt die Zielpopulation in AWG B eine Teilpopulation der Zielpopulation in AWG A dar und unterscheidet sich von dieser nur durch die Höhe des LDL-C-Wertes der Patienten und durch das Vorhandensein eines Myokardinfarkts, eines nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls oder einer symptomatischen pAVK und weiterer Risikofaktoren. Aus diesem Grund ergibt sich die Gesamtpopulation aus AWG A und B nicht durch Addition der in AWG A und B präsentierten Populationszahlen. Vielmehr ist die Zielpopulation in AWG B bereits Bestandteil der Zielpopulation mit 653.819 Patienten in AWG A.

Die Hochrechnung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der IMS® Disease Analyzer Datenbank, die auf einem Panel von insgesamt 2.500 Praxen beruht (Amgen GmbH 2017b). Dieses beinhaltet vornehmlich Praxen niedergelassener Internisten und Allgemeinmediziner, ist repräsentativ für Deutschland und wurde bereits in vorherigen Verfahren zur Bewertung von Evolocumab und Alirocumab als valide Datenquelle vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannt. Zur Abbildung der sieben 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 Multinominalverteilung 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.

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.

[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

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 wird die Anwendung von Kriterium 2 innerhalb der IMS® Disease Analyzer Datenbank präsentiert.

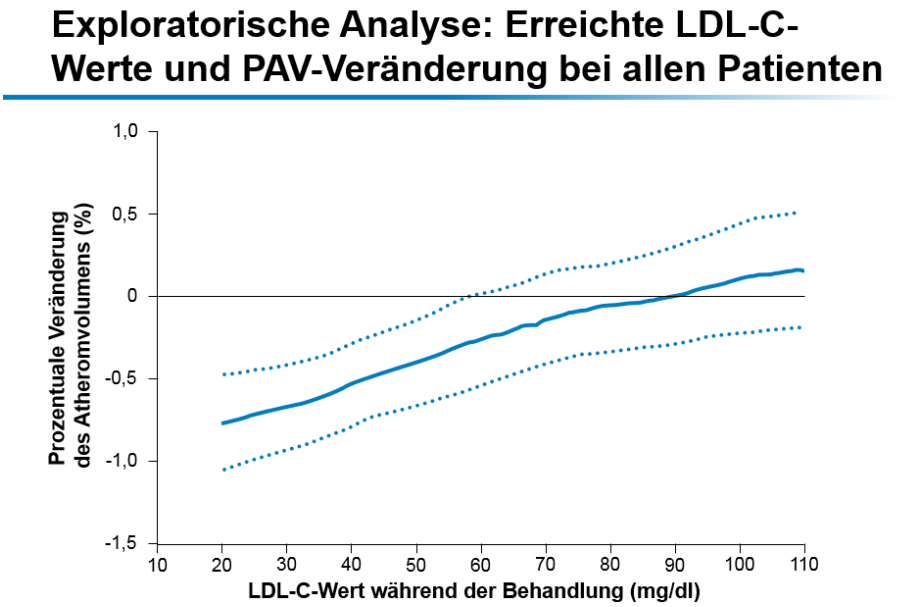
Bedeutung und Definition des LDL-C-Zielwertes für die Hochrechnung der Zielpopulation

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 (siehe 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 50 %-ige Reduktion 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 niedrigerer 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 PCSK9i Evolocumab zeigen, dass in diesen Studien Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko 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 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 3-7 wird der Zusammenhang zwischen den erreichten LDL-C-Werten und der prozentualen Veränderung des Atheromvolumens der GLAGOV-Studie verdeutlicht.

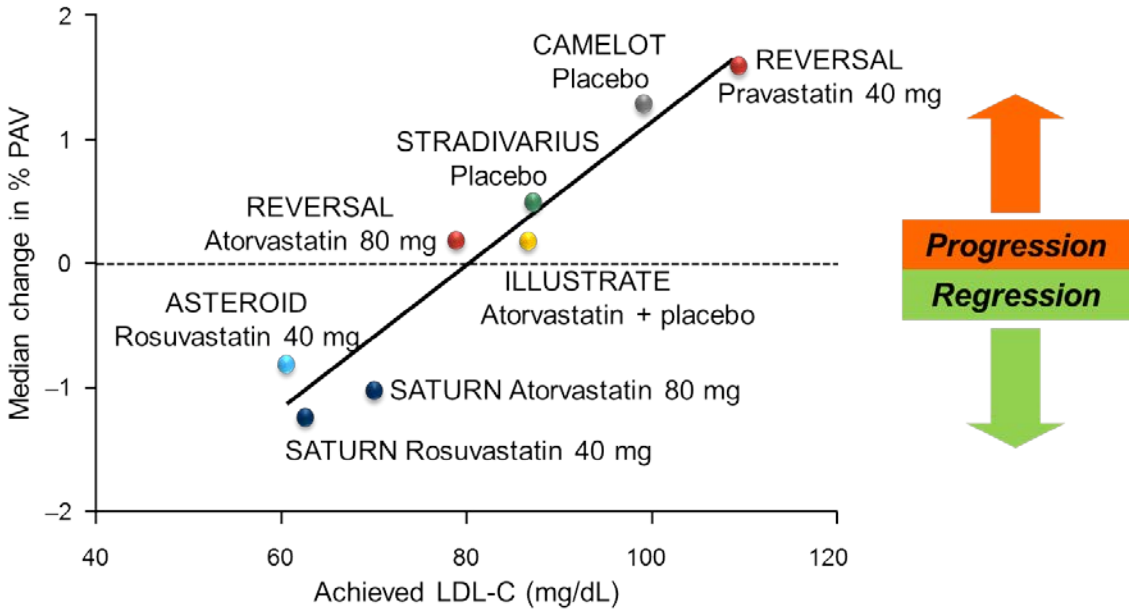


Quelle: (Nicholls et al. 2016)

Abbildung 3-7: 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
LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; PAV = Prozent Atheromvolumen

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).

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 3-8) (Puri et al. 2015, Nicholls et al. 2016).



Quelle: (Puri et al. 2015)

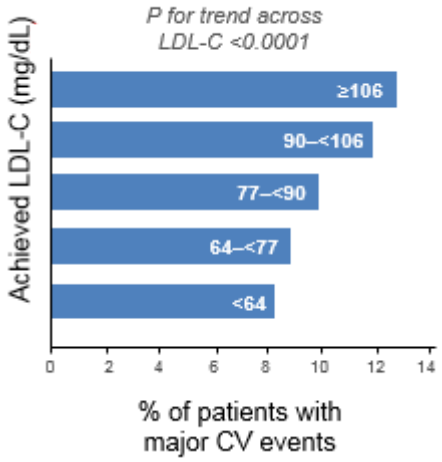
Abbildung 3-8: LDL-C und die atherosklerotische Last – Illustration des Zusammenhangs zwischen LDL-C-Werten und Veränderung des Atheromvolumens anhand der in der Abbildung genannten IVUS-Statin-Studien

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 mittels IVUS-Imaging 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).

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.

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.

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 3-9). Es zählten Ereignisse wie KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Reanimation nach Herzstillstand, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall (LaRosa et al. 2007).



Quelle: (LaRosa et al. 2007)

Abbildung 3-9: 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 zeigte 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).

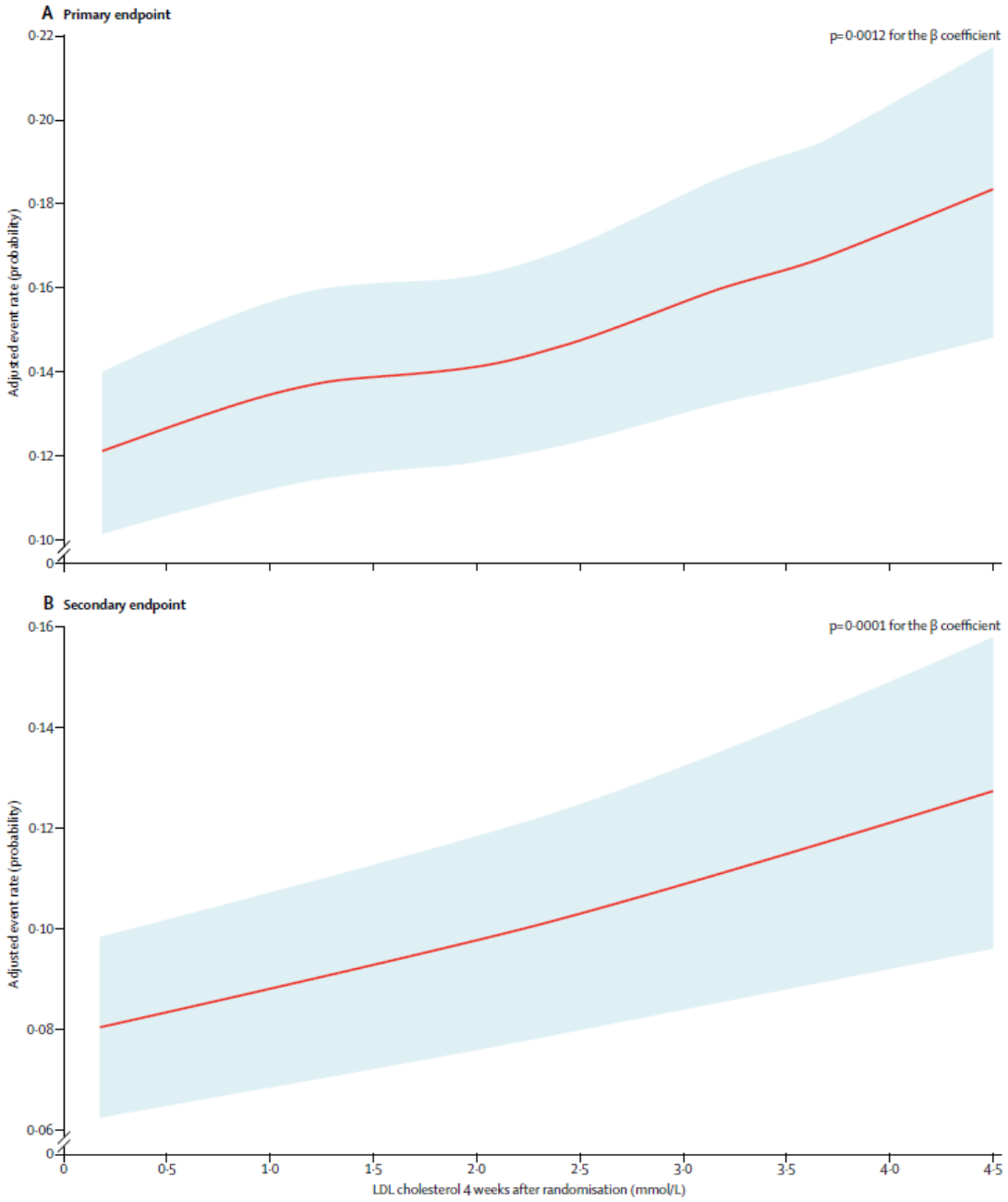
Schließlich zeigte auch die FOURIER-Studie, dass eine Absenkung des LDL-C auf im Mittel ca. 30 mg/dl eine Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse zur Folge hatte (Sabatine et al. 2017). Eine Sekundäranalyse auf Daten der FOURIER-Studie demonstrierte, dass es einen monotonen Zusammenhang zwischen 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 3-10). Gleichzeitig wurden keine erhöhten Sicherheitssignale bei Patienten mit solch niedrigen LDL-C-Werten festgestellt (Giugliano et al. 2017b).

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).



Quelle: (Giugliano et al. 2017b)

Abbildung 3-10: 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.

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 einem (sehr) hohen 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).

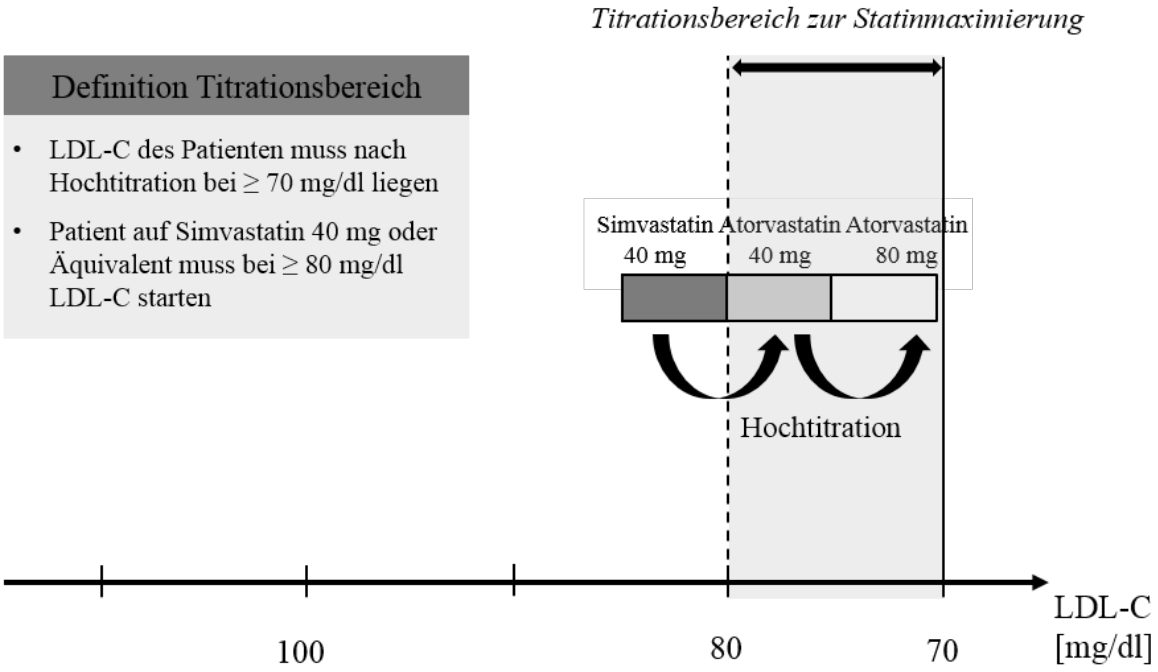
Umsetzung von Kriterium 2 in der IMS® Disease Analyzer Datenbank

Ausgehend von der Gesamtzahl an Patienten mit einer diagnostizierten primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie auf Bevölkerungsebene von 7.003.521 (Kriterium 1), wurden zur Umsetzung von Kriterium 2 zunächst alle Patienten mit einem dokumentierten LDL-C-Wert herangezogen. Im Untersuchungszeitraum wiesen 4.305.483 (95 %-KI: 4.278.069; 4.333.071) Patienten 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 2017b). 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 mindestens einem 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 2017b). Würden nun lediglich hochdosierte Statine (Atorvastatin 40 - 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 berücksichtigte, 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 3-11 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 an Patienten von 3.735.072 (95 %-KI: 3.709.527; 3.760.792).



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3-11: 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 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[7] herangezogen, mit denen die genannten Ereignisse/ Erkrankungen kodiert werden.

[7] 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

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.

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 sich der Patient über einen vergangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall qualifizierte). Alle Risikofaktoren konnten über ICD-10-Codes[8] 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[9] 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 (95 %-KI: 793.483; 817.374) Patienten. 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.

[8] 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

[9] 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[10] Statin (nach LDL-C-Senkungspotential) oder mit einer höheren Statindosierung von Atorvastatin 40 mg oder 80 mg oder einem Äquivalent[11,12] behandelt worden waren[13]. Die Anwendung von Kriterium 5 ergab eine Anzahl an Patienten auf Bevölkerungsebene in Höhe von 262.609 (95 %-KI: 255.871; 269.524).

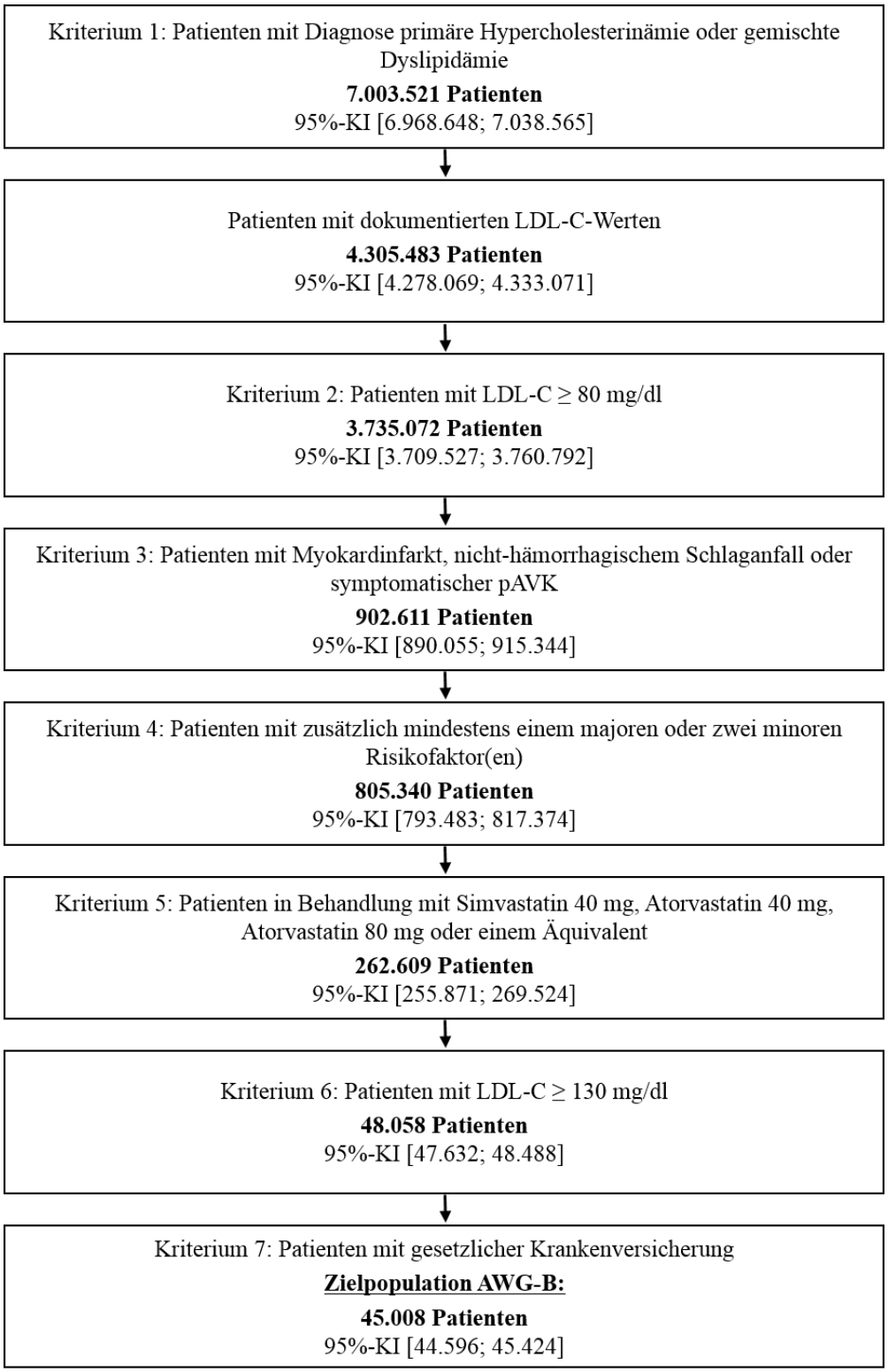
Zu Kriterium 6: Die Patienten haben einen LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl und können damit auch unter Ausschöpfung aller medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen

Ausgehend von der Anzahl an Patienten nach Anwendung von Kriterium 5 in Höhe von 262.609, wurden nun die Patienten ausgewählt, die einen LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl aufwiesen. Dies ergab eine Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von 48.058 (95 %-KI: 47.632; 48.488). Patienten mit einem LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl, die bereits mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt werden, können auch nach Ausschöpfung aller sonstigen zur Verfügung stehenden medikamentösen lipidsenkenden Therapien (d.h. Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate) den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl nicht erreichen, da das LDL-C-Reduktionspotenzial dieser lipidsenkenden Therapien auch in der Kombination nicht hoch genug ist. Zudem liegen für den Einsatz von Anionenaustauschern und Fibraten keine geeigneten Studien mit patientenrelevanten Endpunkten im Sinne des IQWiG-Methodenpapiers vor. Damit ist der Nachweis des Nutzens eines Einsatzes dieser Medikamente zur Behandlung von Patienten mit zu hohen LDL-C-Werten bislang nicht abschließend erbracht worden. Mit Kriterium 6 wird auch die Forderung des G-BA zur Bestimmung der Zielpopulation erfüllt. Es wird explizit gefordert, dass „[berücksichtigt werden muss], dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann [und] eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation [zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen kann].“ Durch Anwendung von Kriterium 6 wird sichergestellt, dass Evolocumab und die Lipidapherese die einzigen verfügbaren Behandlungsoptionen sind, mithilfe derer Patienten, die bereits alle anderen medikamentösen oder diätetischen lipidsenkenden Optionen ausgeschöpft haben, noch den LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl erreichen können.

[10] Äquivalente für Simvastatin 40 mg: Simvastatin 60 mg, Atorvastatin 20 mg, Atorvastatin 30 mg, Lovastatin 80 mg, Pitavastatin 4 mg, Rosuvastatin 5 mg
[11] Äquivalente für Atorvastatin 40 mg: Rosuvastatin 10 mg, Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 60 mg
[12] Äquivalent für Atorvastatin 40 mg: Rosuvastatin 20 mg
[13] 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 7: Die Patienten sind in der GKV versichert

Insgesamt waren von den 48.058 Patienten 45.008 (95 %-KI: 44.596; 45.424) Patienten in der GKV versichert. Dies stellt die Gesamtanzahl an Patienten in der Zielpopulation von AWG B dar. Wie bereits in der Einführung von Abschnitt 3.2.4 erwähnt, muss beachtet werden, dass die Zielpopulation von AWG B eine Teilmenge der Zielpopulation von AWG A repräsentiert. Dies liegt daran, dass sich die Zielpopulation von AWG B nur durch die Kriterien 3, 4 und 6 von der Zielpopulation in AWG A unterscheidet. Die Gesamtpopulation ergibt sich also nicht durch Addition der Patientenpopulation von AWG A und AWG B, sondern bereits durch die in AWG A berechnete Gesamtanzahl an Patienten in Höhe von 653.819. Abbildung 3-12 gibt einen Überblick über die einzelnen Schritte zur Bestimmung der Zielpopulation in AWG B unter Angabe der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle. Alle 95 %-Konfidenzintervalle wurden unter Annahme einer Multinominalverteilung der Patientenzahlen und unter Verwendung der Wilson-Formel berechnet.



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3-12: Herleitung der GKV-Zielpopulation (AWG B)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 Lipidapherese	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind	Beträchtlich	45.008 95 %-KI [44.596; 45.424]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen GmbH 2017b)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 oder gemischter Dyslipidämie in Deutschland (siehe 3.2.3), wurde die Bestimmung der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ebenfalls auf Basis von Daten des IMS® Disease Analyzers durchgeführt.

Die Vorgehensweise ist hierbei identisch zu Abschnitt 3.2.4 zur Bestimmung der Zielpopulation. Dies bedeutet, dass die Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in AWG B identisch zur Zielpopulation in AWG B ist (siehe Abbildung 3-12). Der Grund hierfür ist, dass für die Zielpopulation in AWG B aufgrund der Evidenz aus der FOURIER-Studie (siehe Modul 4A) und der APHERESE-Studie (siehe Modul 4B) ein Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Evolocumab im Vergleich zur Behandlung von Patienten mit einer Lipidapherese besteht. Dies gilt insbesondere, da die Patienten in der Zielpopulation von AWG B ausschließlich Patienten mit einem vorangegangenen Myokardinfarkt, einem nicht-hämorrhagischem Schlaganfall oder einer diagnostizierten pAVK sind, die zusätzlich einen majoren oder zwei minore Risikofaktoren aufweisen.

Damit entspricht die Zielpopulation in AWG B einer Population gemäß den Einschlusskriterien der FOURIER-Studie. Zusätzlich gelten für diese Patienten die in Modul 4B präsentierten Daten der APHERESE-Studie, die einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese belegen (siehe Modul 4 B).

Weiterhin muss beachtet werden, dass die Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in AWG B sich von der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in AWG A nur durch Kriterium 6 unterscheidet. Der Grund hierfür ist, dass die Höhe des LDL-C der Patienten dafür ausschlaggebend ist, welche Therapien zur Zielwerterreichung herangezogen werden können. Unterhalb eines LDL-C von 130 mg/dl können Patienten, die ein hochdosiertes Statin erhalten, noch weitere verfügbare medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausschöpfen und so u.U. noch den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl erreichen. Aufgrund des limitierten LDL-C-Reduktionspotenzials ist dies jedoch bei Patienten mit einem LDL-C von mindestens 130 mg/dl nicht mehr möglich. Für diese Patienten kommen daher nur noch die Lipidapherese oder eine Behandlung mit Evolocumab infrage.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 23.01.2018 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur primären 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“, „Lipidstoffwechselstörungen“, „Lipidapherese“ und „LDL-C-Apherese“. 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. „alternative Therapien“, „Therapieoptionen“ oder „kardiovaskuläres Risiko“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu identifizieren.

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

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung

- Medikamentöse Therapie der Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter 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) und Dippel et al. (Dippel et al. 2017), von Schmidt et al. (Schmidt et al. 2017), 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 2017b).

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. 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.
2. 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
3. Amgen Europe B.V. 2017. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. (Stand: 02/2017).
4. Amgen GmbH. 2017a. Prävalenz und Inzidenz auf Basis einer IMS-Datenanalyse. Data on file.
5. Amgen GmbH. 2017b. IMS® Disease Analyzer. Data on file.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2012. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Bonn, Triple MPR Group GmbH.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Badimon L. & Vilahur G. 2012. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. Ann N Y Acad Sci 1254: 18-32.
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. Bambauer R., Bambauer C., et al. 2012. LDL-Apheresis: Technical and Clinical Aspects. The Scientific World Journal 2012: 314283.
14. 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.
15. Barter P.J. 2002. Coronary plaque regression: role of low density lipoprotein-apheresis. J Am Coll Cardiol 40(2): 228-230.
16. 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.
17. 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.
18. Bentzon J.F., Otsuka F., et al. 2014. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res 114(12): 1852-1866.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Braga M.B., Langer A., et al. 2008. Recommendations for management of dyslipidemia in high cardiovascular risk patients. Exp Clin Cardiol 13(2): 71-74.
23. 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.
24. Brown M.S. & Goldstein J.L. 1985. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232(4746): 34-47.
25. Buja M.L. 2013. The Pathobiology of Acute Coronary Syndromes. Texas Heart Institute Journal 40(3): 221-228.
26. Bundesministerium für Bildung und Forschung. 2017. Herz-Kreislauf-Forschung, Bundesministerium für Bildung und Forschung.
27. 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.
28. 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.
29. Catapano A.L., Graham I., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal 37(39): 2999-3058.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. ClinicalTrials.gov. 2017. Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascUlar Risk Subjects (EBBINGHAUS).
35. Conroy R. 2003. Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project. European heart journal 24(11): 987-1003.
36. 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.
37. 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.
38. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. Patientenratgeber - Fettstoffwechselstörungen. Lipid-Apherese – ein wichtiger Therapieansatz.
39. Deutsche Herzstiftung. 2016. Deutscher Herzbericht.
40. Deutsches Ärzteblatt. 2003 Diagnose und Therapie der Schlaganfallbehandlung in Deutschland. 100, A2576-A2582
41. 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.
42. Diodato M. & Chedrawy E.G. 2014. Coronary artery bypass graft surgery: the past, present, and future of myocardial revascularisation. Surg Res Pract 2014: 726158.
43. 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.
44. Donnan G.A., Fisher M., et al. 2008. Stroke. The Lancet 371(9624): 1612-1623.
45. Donner M.G., Richter W.O., et al. 1997. Long term effect of LDL apheresis on coronary heart disease. Eur J Med Res 2(6): 270-274.
46. 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.
47. Emmrich U., Hohenstein B., et al. 2015. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013. Atheroscler Suppl 18: 215-225.
48. 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.

49. Ertl J., Parhofer K.G., et al. 2016. Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland. CardioVasc 16: 51-56.
50. Fassbender C. & Heibges A. 2013. Therapeutische Apherese – Kostenerstattung in Deutschland. Dialyse aktuell 17(10): 531-534.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Fruchart J.C., Davignon J., et al. 2014. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovasc Diabetol 13: 26.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-011. (Stand: 07/2015).
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016a. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse - Alirocumab. (Stand 08/2016). S. 133.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016b. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse - Evolocumab, S. 138, 144. (Stand 06/2016). S. 138, 144.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016c. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse - Evolocumab, S.133. (Stand 06/2016). S. 133.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss. 03/2016), S. 2016d. 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.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017a. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. (Stand 06/2017), Gemeinsamer Bundesausschuss.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017b. 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)
67. Genest J. 2006. Combination of statin and ezetimibe for the treatment of dyslipidemias and the prevention of coronary artery disease. Can J Cardiol 22(10): 863-868.
68. Genser B. & März W. 2006. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. Clin Res Cardiol 95(8): 393-404.
69. 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
70. 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
71. 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.
72. 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
73. 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.
74. 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.
75. 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.

76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Goldstein J.L. & Brown M.S. 2015. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell 161(1): 161-172.
80. Goldstein L.B. & El Husseini N. 2011. Neurology and Cardiology: Points of Contact. Revista Española de Cardiología (English Edition) 64(4): 319-327.
81. Gotto A.M., Jr. 2011. Jeremiah Metzger Lecture: cholesterol, inflammation and atherosclerotic cardiovascular disease: is it all LDL? Trans Am Clin Climatol Assoc 122: 256-289.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Günster C., Klose J., et al. 2011. Versorgungs-Report 2011. Schwerpunkt: Chronische Erkrankungen, Schattauer (Stuttgart).
86. Hansson G.K. 2005. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine 352(16): 1685-1695.
87. 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.
88. Hofmann. 2013. Lipidapherese (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, früher BUB-Richtlinie).
89. 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.
90. Jaeger B.R., Richter Y., et al. 2009. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 6(3): 229-239.
91. 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.

92. 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.
93. 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.
94. Jüni P. & Siegrist J. 2012. 7.1 Herz-Kreislauf-Krankheiten.
95. 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.
96. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2011. Qualitätsbericht. (Stand: 12/2011).
97. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012. Qualitätsbericht. (Stand: 12/2012).
98. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013. Qualitätsbericht. (Stand: 12/2013).
99. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014. Qualitätsbericht. (Stand: 12/2014).
100. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2015. Qualitätsbericht. (Stand 12/2015).
101. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2016. Qualitätsbericht. (Stand 12/2016).
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Keenan T.E. & Rader D.J. 2013. Genetics of lipid traits and relationship to coronary artery disease. Curr Cardiol Rep 15(9): 396.
106. 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.
107. Keil U., Fitzgerald A.P., et al. 2005. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 102(25): 1-2; 1808-1812.
108. 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).
109. 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.
110. Klingel R. 2013. Apheresetherapie in Deutschland. Dialyse aktuell 17(10): 530-530.
111. Klose G., Laufs U., et al. 2014. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 111(31-32): 523-529.
112. 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.
113. 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.

114. 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.
115. Lane D.M., McConathy W.J., et al. 1995. Selective removal of plasma low density lipoprotein with the HELP system: biweekly versus weekly therapy. Atherosclerosis 114(2): 203-211.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Leebmann J., Roeseler E., et al. 2013. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. Circulation 128(24): 2567-2576.
120. 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.
121. 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.
122. Libby P. 2002. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation 105(9): 1135-1143.
123. 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.
124. 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.
125. Lui M., Garberich R., et al. 2014. Usefulness of lipid apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. J Lipids 2014: 864317.
126. 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.
127. Mabuchi H., Koizumi J., et al. 1998. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am J Cardiol 82(12): 1489-1495.
128. Mehta R.H. & Eagle K.A. 1998. Secondary prevention in acute myocardial infarction. BMJ 316(7134): 838-842.
129. Mellwig K.P. 2002. Der Lipidreport.
130. Michailov G. 2015. Pressemitteilung: Therapie der Hypercholesterinämie bei Hochrisikopatienten in Deutschland: Leitlinien vs. Versorgungsrealität, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Mukhtar R.Y., Reid J., et al. 2005. Pitavastatin. Int J Clin Pract 59(2): 239-252.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. Paramsothy P. & Knopp R. 2006. Management of dyslipidaemias. Heart 92(10): 1529-1534.
144. Parhofer K.G. 2016. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. Deutsches Ärzteblatt Int. 113: 261-268.
145. 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.
146. 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.

147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Rader D.J., Cohen J., et al. 2003. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 111(12): 1795-1803.
151. Rader D.J. & Daugherty A. 2008. Translating Molecular Discoveries Into New Therapies for Atherosclerosis. Nature 451(7181): 904-913.
152. 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.
153. 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.
154. Robert Koch Institut. 2014. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«.
155. Rosada A., Kassner U., et al. 2016. Quality of life in patients treated with lipoprotein apheresis. J Clin Lipidol 10(2): 323-329 e326.
156. Ross R. 1999. Atherosclerosis--An Inflammatory Disease. New Englang Journal of Medicine 340(2): 115-126.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Schettler V., Neumann C.L., et al. 2012. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. Clin Res Cardiol Suppl 7: 15-19.
163. Schettler V.J.J., Neumann C.L., et al. 2017. The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - almost 5 years on. Clin Res Cardiol Suppl 12(Suppl 1): 44-49.
164. Schmid T. & Michailov G. 2015. Apheresis Treatment In German Patients With Severe Hypercholesterolemia - A Psychodrama Market Research (Konferenz-Abstrakt). Value Health 18(7): A399.
165. 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.

166. 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.
167. Shepherd J. 2002. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. Lancet 359(9325): 2271-2273.
168. 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.
169. 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.
170. Statistisches Bundesamt. 2014. Gesundheit - Todesursachen in Deutschland.
171. Statistisches Bundesamt. 2016a. 13. koordinierte Bevölkerungsberechnung für Deutschland. Zugriff: 16.08.2017. https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&a=18,65&v=2&o=2016v2&g
172. Statistisches Bundesamt. 2016b. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - 2015. (Stand 11/2016) Fachserie 12(Reihe 6.2.1).
173. Stefanutti C., Julius U., et al. 2017. Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. J Clin Lipidol 11(4): 858-871 e853.
174. 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.
175. 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.
176. Stone G.W., Maehara A., et al. 2011. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 364(3): 226-235.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. Teasell R.W. 1992. Long-Term Sequelae of Stroke. Canadian Family Physician 38: 381-382, 385-388.
181. 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.
182. Thompsen J. & Thompson P.D. 2006. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. Atherosclerosis 189(1): 31-38.

183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Toth P.P. 2010. Drug treatment of hyperlipidaemia: a guide to the rational use of lipid-lowering drugs. Drugs 70(11): 1363-1379.
187. Toth P.P., Farnier M., et al. 2016. Statin combination therapy and cardiovascular risk reduction. Future Cardiol 12(3): 289-315.
188. 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.
189. Uranga R.M. & Keller J.N. 2010. Diet and age interactions with regards to cholesterol regulation and brain pathogenesis. Curr Gerontol Geriatr Res: 219683.
190. van den Bussche H., Berger K., et al. 2010. Inzidenz, Rezidiv, Pflegebedürftigkeit und Mortalität von Schlaganfall. Aktuelle Neurologie 37(03): 131-135.
191. Vanuzzo D. 2011. The Epidemiological Concept of Residual Risk. Internal Emergency Medicine 6 Suppl 1: 45-51.
192. Vogt A. 2016. Lipoproteinapherese. Der Kardiologe 10(3): 187-198.
193. Vogt A. 2017. Hyperlipoproteinaemia(a) - apheresis and emerging therapies. Clin Res Cardiol Suppl 12(Suppl 1): 12-17.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. Weng T.C., Yang Y.H., et al. 2010. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther 35(2): 139-151.
201. Williams K.J. & Tabas I. 1995. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15(5): 551-561.
202. 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.

203. World Health Organization. 2016. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet. Zugriff: 07.04.2017. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/
204. 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.
205. 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 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-7 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Lipidapherese[a]				
Lipidapherese	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 1 bis 2 Wochen	52 bzw. 26	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: Der G-BA hat die Lipidapherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurde der Fachinformationen bzw. der Literatur entnommen (Bambauer et al. 2012, Amgen Europe B.V. 2017). Bei der Erkrankung Hypercholesterinämie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist. Bei Evolocumab und der Lipidapherese handelt es sich um zyklisch oder kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien (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. 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. Bei der Applikation von 420 mg q.m. s.c. werden drei Fertigpens (mit einer jeweiligen Dosierung von 140 mg) nacheinander innerhalb von 30 min angewendet. Für die Gabe der 420 mg Dosierung von Evolocumab ist auch ein automatischer Minidosierer verfügbar. Da dieser wirtschaftlicher ist, wird im Folgenden für die Behandlung mit 420 mg s.c. q.m. nur der automatische Minidosierer herangezogen (Amgen Europe B.V. 2017).

Lipidapherese

Die Lipidapherese-Behandlung der gesetzlich versicherten Patienten erfolgt in Deutschland auf Basis der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ (letzte Änderung am 07. März 2017, in Kraft getreten am 07. Juni 2017). Diese Richtlinie spezifiziert sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall. Gemäß § 1 Absatz 2 „stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standardtherapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapie-refraktären Verläufen eingesetzt werden sollen“. Lipidapheresen bei Hypercholesterinämie können nur dann durchgeführt werden, wenn eine maximale diätetische und medikamentöse Therapie (über 12 Monate dokumentiert) das LDL-Cholesterin nicht ausreichend senkt. Die Dauer der Anwendung ist auf 1 Jahr zu beschränken und es dürfen ausschließlich Verfahren angewendet werden, welche den LDL-Ausgangswert um mindestens 60 % je Therapiesitzung senken und maximal 6 Stunden dauern. Folgeanträge sind nach Genehmigung des ersten Therapiejahres möglich (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Diese Richtlinie wurde allen im Abschnitt 3.3 dargestellten Angaben zur Lipidapherese zu Grunde gelegt.

Eine aktuelle Studie auf Basis von Routinedaten einer Krankenversicherung kam zu dem Ergebnis, dass die Lipidapherese in Deutschland im Schnitt alle 7 Tage durchgeführt wird (Ertl et al. 2016). Auch Angaben aus dem Praxisalltag gehen von einer Behandlungsfrequenz von einmal wöchentlich i.d.R. aus (Hettich et al. 2014).

Die Behandlungsdauer wird daher im vorliegenden Dossier als Spanne von 1 bis 2 Wochen angegeben, woraus sich 52 bzw. 26 Behandlungen im Jahr ergeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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
Lipidapherese			
Lipidapherese	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 1 bis 2 Wochen	52 bzw. 26
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: Der G-BA hat die Lipidapherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).			
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 3-11 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 3-11: 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®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation	26 12	1 x 140 mg q2w 1 x 420 mg q.m.	1 x 140 mg x 26 = 3.640 mg (26 Fertigpens) 1 x 420 mg x 12 = 5.040 mg (12 automatische Minidosierer)
Lipidapherese				
Lipidapherese	Zielpopulation	52 bzw. 26	nicht zutreffend	

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: Der G-BA hat die Lipidapherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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. 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. Bei der Applikation 420 mg q.m. s.c. werden drei Fertigpens (mit einer jeweiligen Dosierung von 140 mg) nacheinander innerhalb von 30 min angewendet (Amgen Europe B.V. 2017).

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. Bei einer Dosierung von 420 mg q.m. s.c. werden 12 automatische Minidosierer mit insgesamt 5.040 mg eingesetzt.

Lipidapherese

Die Angabe eines Jahresdurchschnittsverbrauchs für Lipidapherese als nicht-medikamentöse Behandlung ist nicht zutreffend.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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 PZN: 11158313[c]	1.969,41	1.967,64 [1,77][a]
420 mg automatischer Minidosierer, 3 Stück PZN: 12397132	2.128,76	2.126,99 [1,77][a]

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**
Lipidapherese[b]		
Lipidapherese		
EBM-Ziffer: 13620		15,87
Sachkostenpauschale		869,20 - 1.195,00
Summe		885,07 - 1.210,87
a: Im Rahmen der Preisverhandlung mit dem GKV-Spitzenverband wurde der Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V für Evolocumab (Repatha®) abgelöst. b: Der G-BA hat die Lipidapherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe online (Stand: 15.01.2018) entnommen (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 €).

Lipidapherese

Die Sachkosten, die dem die Lipidapherese durchführenden Arzt entstehen, werden außerhalb der budgetierten Gesamtvergütung auf Landesebene mit der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) oder direkt mit der Krankenkasse des Patienten in Form einer Pauschale abgerechnet. Dies erfordert die patientenindividuelle Genehmigung zur Durchführung einer Lipidapherese durch die Krankenversicherung. Die Pauschalen unterscheiden sich zwischen den KV je nach Lipidapherese-Verfahren und Kassenart. Eine Auflistung der frei verfügbaren Kostenpauschalen der einzelnen KV erfolgt in Tabelle 3-13. Welches Lipidapherese-Verfahren bei schwerer Hypercholesterinämie nach § 3 Abs. 1 im Einzelfall Anwendung findet, entscheiden gemäß der „Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ der behandelnde und der begutachtende Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots. Aus diesem Grund werden die Kosten hier als Spanne dargestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017).

Tabelle 3-13: Kostenpauschalen der KV für Lipidapherese

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

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 3-14 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 3-14: 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[a]				
Evolocumab (Repatha®)	Zielpopulation	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Lipidapherese[a,b]				
Lipidapherese	Zielpopulation	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	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-C, 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. Der G-BA hat die Lipidapherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: 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 3-15 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 zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-16: 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[a]				
Evolocumab (Repatha®)	Zielpopulation	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[a]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Lipidapherese[a]				
Lipidapherese	Zielpopulation	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	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-C, 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. Der G-BA hat die Lipidapherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) 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 berechnet. Anschließend wurde dieser Preis mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert und auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Tabelle 3-17: 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**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Evolocumab (Repatha®)	6 x 140 mg oder 3 x 420 mg	1.967,64 oder 2.126,99	327,94 oder 709,00	26 oder 12	8.526,44 oder 8.507,96
a: Berechnung erfolgte in Excel mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen hier auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Berechnung der Kosten für Lipidapherese pro Patient und pro Jahr

Für die Berechnung der Kosten der Lipidapherese wurden die in Tabelle 3-18 beschriebenen Kosten pro Behandlung mit der Anzahl der Behandlungen pro Jahr multipliziert und auf die zweite Nachkommastelle gerundet dargestellt.

Tabelle 3-18: Berechnung der Kosten für nicht medikamentöse Therapien pro Patient und Jahr

Therapie	**Kosten pro Durchführung in Euro**	**Anzahl Durchführungen**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro[a]**
Lipidapherese	885,07 – 1.210,87	26 - 52	23.011,82 - 62.965,24
a: Berechnung erfolgte in Excel mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen hier auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben.			

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

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der Zielpopulation wurden die berechneten Kosten pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-17 mit der Anzahl der Patienten aus der Zielpopulation multipliziert (siehe Tabelle 3-7). Die Jahrestherapiekosten der Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen wurden analog berechnet und entsprechend mit der Anzahl an Patienten aus der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen multipliziert (siehe Tabelle 3-8). In AWG B sind die Zielpopulation und die Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen identisch. 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 auf die zweite Nachkommastelle gerundet gezeigt.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die G-KV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Zielpopulation insgesamt sowie Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Evolocumab (Repatha®) *420 mg q.m. s.c.* *140 mg q2w s.c.*	Zielpopulation/ Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	8.507,96 - 8.526,44	382.926.263,70 - 383.758.011,50
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lipidapherese	Zielpopulation/ Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	23.011,82 - 62.965,24	1.035.715.994,56 - 2.833.939.521,92

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
b. Der G-BA hat die Lipidapherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).
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 eigene Berechnungen auf Basis der IMS® Disease Analyzer Datenbank (Scheidt-Nave et al. 2013, Statistisches Bundesamt 2016, Amgen GmbH 2017).

Hinsichtlich der Patienten, für die eine Indikation zur Lipidapherese besteht, ist hingegen mit einer Zunahme der Anzahl an durchgeführten Lipidapherese-Behandlungen zu rechnen (siehe Abschnitt 3.2.3). Auf Basis der Anzahl der Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese im Zeitraum von 2010 bis 2015, die in den KBV-Qualitätsberichten veröffentlich wurden, lässt sich die mittlere Steigerung der Anzahl der Anträge zur Durchführung einer Lipidapherese berechnen (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2012, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2013, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2015, Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016). Im Schnitt betrug diese Steigerung von 2010 bis 2015 16,9 % bezüglich der Gesamtanzahl an Anträgen zur Durchführung einer Lipidapherese und 9,3 % für die Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und schwerer Hypercholesterinämie. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Anzahl der für eine Lipidapherese infrage kommenden Patienten weitaus höher ist als die der tatsächlich durchgeführten Lipidapheresen. Daher ist eine Extrapolation zur Berechnung der künftigen Versorgungsanteile auf Basis der Steigerungsraten der durchgeführten Lipidapheresen nicht zielführend. Aufgrund fehlender Daten kann jedoch keine Angabe zur Zunahme der Anzahl an Patienten vorgenommen werden, für die eine Lipidapherese grundsätzlich indiziert ist. Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt, betrug die berechnete Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von AWG B, für die eine Lipidapherese indiziert ist, 45.008. Auch wenn die Anzahl an durchgeführten Apheresen in den kommenden Jahren vermutlich zunimmt, so ist doch auf Grundlage der Entwicklung der zugrundeliegenden Erkrankung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie nicht von einer Zunahme der Patientenpopulation, für die eine Lipidapherese indiziert ist, auszugehen. Vielmehr sollte auch hier eine Konstanz der Patientenzahlen angenommen werden.

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 B).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Amgen GmbH macht sich zum Ziel, insbesondere Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko, die ihre LDL-C-Ziele trotz einer maximal tolerierbaren Statindosis nicht erreichen, mit Evolocumab eine neue Therapieoption auf dem Markt zur Verfügung zu stellen. Daher fokussiert sich die Amgen GmbH auf die Zusammenarbeit mit spezialisierten Facharztgruppen, da zu erwarten ist, dass Patienten mit dem höchsten medizinischen Bedarf dort vorstellig werden.

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 B 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 3.3.1 bis 3.3.6 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. Die Angaben zur nicht-medikamentösen ZVT (Lipidapherese) wurden der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017) und einer Apherese-Umfrage der Amgen GmbH entnommen (Amgen GmbH 2015).

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. Die Angaben zur nicht-medikamentösen ZVT (Lipidapherese) wurden der „Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017) und einer Apherese-Umfrage der Amgen GmbH entnommen (Amgen GmbH 2015).

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben und Festbeträge wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, 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. 2015. AlphaD - Zuarbeit Vorbericht Juni 2015 - Bioart Products GmbH.
3. Amgen GmbH. 2017. IMS® Disease Analyzer. Data on file.
4. Bambauer R., Bambauer C., et al. 2012. LDL-Apheresis: Technical and Clinical Aspects. The Scientific World Journal 2012: 314283.
5. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. 2011. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der ÄrztlichenPraxis.
6. Ertl J., Parhofer K.G., et al. 2016. Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland. CardioVasc 16: 51-56.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-011. (Stand: 07/2015).
8. 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.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. (Stand 06/2017), Gemeinsamer Bundesausschuss.
10. Hettich R. & Heigl F. 2014. Lipidapherese. Der Nephrologe 9(4): 319-331.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2011. Qualitätsbericht. (Stand: 12/2011).
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012. Qualitätsbericht. (Stand: 12/2012).
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013. Qualitätsbericht. (Stand: 12/2013).
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014. Qualitätsbericht. (Stand: 12/2014).
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2015. Qualitätsbericht. (Stand 12/2015).
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2016. Qualitätsbericht. (Stand 12/2016).
17. Lauer Fischer GmbH. 2018. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO.
18. 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.
19. 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 B folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung (die nachfolgenden Angaben wurden den Fachinformationen und den Gebrauchsinformationen entnommen):

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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 Latexderivat) 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 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 3-20 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 3-20: 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) Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 4.3: Kontraindikationen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Hautausschlag (häufig), Urtikaria (gelegentlich) Relevante Inhalte aus der Gebrauchs-information: • Was vor der Anwendung von Evolocumab zu beachten ist: Evolocumab darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Evolocumab oder einen der in Abschnitt 6 (Gebrauchsinformation) genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind. • Mögliche unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag (häufig); 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. Hintergrundraten für relevante Auswirkungen werden zur Signaldetektion verwendet.	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit **Fertilität:** Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitäts-Endpunkte bei Expositions-Spiegeln (AUC, Fläche unter der

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“ (Kategorie 3 Pharmakovigilanzaktivität) **Studie 20150338**: “Repatha (evolocumab): Pregnancy Exposure Registry: An OTIS Pregnancy Surveillance Study (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). **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 (siehe Abschnitt 5.3). 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 Evolocumab verzichtet werden soll/die Behandlung mit Evolocumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation: • Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität: Repatha® ist nicht bei schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Repatha® anwenden und beabsichtigen, schwanger zu werden, vermuten, schwanger zu sein oder schwanger sind. Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in der Muttermilch vorgefunden wird. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen helfen, zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit

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: • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung 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. 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. Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation: • Kinder und Jugendliche: Die Anwendung von Repatha® ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren, die aufgrund primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie behandelt wurden, nicht untersucht worden. 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: • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) siehe Abschnitt 4.4. • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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) **Studie 20130286**: „A double blind, randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy on LDL-C of evolocumab in HIV positive patients with hyperlipidemia and mixed dyslipidemia"	Keine
Langzeittherapie (inkl. Auswirkungen von LDL-C < 40 mg/dl oder 1,03 mmol/l)	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgenden Studien als Pharmakovigilanzaktivitäten (Kategorie 3) **Studie 20110110**: „A multicenter, controlled, open-label extension (OLE) study to assess the long-term safety and efficacy of evolocumab (AMG 145)" **Studie 20120138**: „A multicenter, controlled, open-label extension (OLE) study to assess the long-term safety and efficacy of evolocumab (AMG 145)" **Studie 20110271**: „Multicenter, open-label study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab (AMG 145) on LDL-C in subjects with severe familial hypercholesterolaemia (and HoFH)" **Studie 20120332**: „A double blind, randomized, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of evolocumab (AMG 145), compared with ezetimibe, in hypercholesterolaemic subjects unable to tolerate an effective dose of a HMG-CoA reductase	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: 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) **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)" **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. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 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.