

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie)

Vom 15. April 2021

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bempedoinsäure (Nilemdo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bempedoinsäure ist der 1. November 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Oktober 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bempedoinsäure (Nilemdo) gemäß Fachinformation

Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4)
oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bempedoinsäure:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

- b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bempedoinsäure:

- Evolocumab² oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und die PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab³ infrage. Arzneimittel, die Nicotinsäure(derivate) enthalten, sind in Europa nicht mehr zugelassen.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet vor.
- Es liegen für das in diesem Verfahren zu betrachtende Anwendungsgebiet folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung vor:
 - Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016, Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 6. September 2018 – erneute Nutzenbewertung nach § 14 VerfO, Zusatznutzen nicht belegt),
 - Alirocumab (Beschluss vom 4. Mai 2016, Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 2. Mai 2019 – erneute Nutzenbewertung nach § 14 VerfO, Zusatznutzen nicht belegt),
 - Lomitapid (Beschluss vom 27. November 2015, Zusatznutzen nicht belegt).

³ Alirocumab ist seit dem 1. September 2019 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar.

- Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
 - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
 - ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
 - ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.
- Weiterhin bestehen gemäß Anlage III Nr. 35a und 35b Verordnungseinschränkungen jeweils für die verschreibungspflichtigen Wirkstoffe Evolocumab und Alirocumab³ in der vorliegenden Indikation. Demnach sind Evolocumab und Alirocumab³ je nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden sind. Dies gilt nicht für Patienten:
 - mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (*siehe Anlage III 35a. Evolocumab*) oder
 - mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung. (*siehe Anlage III 35a Evolocumab und 35b Alirocumab*).
- Therapiehinweise (AM-RL Anlage IV): der Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009) wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben. Es liegt ein Bericht des IQWiG zur Nutzenbewertung von Ezetimib (Rapid Report Version 2.0) vom 03.09.2019 vor.
- Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt in der Anlage I: *Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden* – die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, durchgeführt werden. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT⁴ eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert. Vor diesem Hintergrund werden insbesondere Fibrate nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statins-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen.

Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u.ä.).

Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt laut Leitlinienempfehlung die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie die nächste Option der Therapieeskalation dar. Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Eine Alternative zur LDL-Apherese stellt der PCSK-9-Inhibitor Evolocumab dar. Der PCSK-9-Inhibitor Alirocumab ist seit September 2019 nicht mehr in Deutschland verfügbar. Evolocumab kann somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Option für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung vor Studieneinschluss noch nicht ausgeschöpft worden sind,

⁴Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bempedoinsäure wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patientengruppe a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ergänzend zu einer Diät liegen die beiden doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM vor. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer die RCT CLEAR SERENITY ergänzend dar, die er jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens, sondern nur unterstützend vorlegt.

Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM

In die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden insgesamt 2230 bzw. 779 erwachsene Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen, die mit ihrer bestehenden lipidsenkenden Therapie einen unzureichend kontrollierten LDL-C-Wert im Bereich ≥ 70 mg/dl aufwiesen. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko war definiert als das Vorliegen einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (ASCVD) oder einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH). Patienten mit einer ASCVD mussten eine dokumentierte Geschichte einer koronaren Herzkrankheit (u.a. Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris) oder sonstige Risikoäquivalente (u.a. ischämischer Schlaganfall) aufweisen. Der Anteil an Patienten mit ASCVD lag in der Studie CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM je bei 98 % und 95 %. Nur bei einem geringen Anteil an Patienten (unter 10 %) wurde eine HeFH festgestellt.

Im Rahmen einer 52-wöchigen Behandlungsphase erhielten die eingeschlossenen Teilnehmer entweder Bempedoinsäure oder Placebo im Verhältnis 2 zu 1 einmal täglich, jeweils zusätzlich zu ihrer bestehenden lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Zudem musste die Hintergrundtherapie gemäß Studienprotokoll bereits vor dem Screening über mindestens 4 Wochen in einer stabilen, maximal tolerierten Dosierung verabreicht worden sein und sollte während der Behandlungsphase ohne Anpassungen fortgeführt werden. Lediglich unter der Voraussetzung einer Überschreitung von zuvor definierten LDL-C-Schwellenwerte (> 170 mg/dl und ≥ 25 %

gegenüber Studienbeginn) war erst ab Woche 24 eine Anpassung der Hintergrundtherapie im Sinne einer Rescue-Therapie erlaubt.

In der Studie CLEAR HARMONY wurden Sicherheitsendpunkte als primären Endpunkt wie zum Beispiel unerwünschte Ereignisse (UE) und klinische Sicherheitslaborparameter u.a. erhoben. In der Studie CLEAR WISDOM war der primäre Endpunkt die LDL-C-Wert-Änderung zu Woche 12. Weitere Endpunkte in beiden Studien umfassten Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und in der Studie CLEAR WISDOM UE.

Vergleichstherapie

Bei den eingeschlossenen Studienteilnehmern handelt es sich Patienten, deren LDL-C-Werte unter der zu Studieneinschluss bestehenden maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht ausreichend kontrolliert waren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe wurde vom G-BA eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt.

Die bestehende maximal tolerierte lipidsenkende Therapie, die vor dem Screening für mindestens 4 Wochen stabil sein musste, umfasste in beiden Studien ein maximal toleriertes Statin entweder allein oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern. Eine dokumentierte Einschätzung der behandelnden Ärzte zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie liegt nicht vor. Jedenfalls ist die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nicht damit gleichzusetzen, dass zu Studienbeginn bereits alle Therapieoptionen ausgeschöpft waren. Denn zu Studienbeginn waren hauptsächlich Statine ohne andere lipidmodifizierende Arzneimittel verabreicht worden, zudem wurden andere Lipidsenker wie z.B. Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher allein oder in Kombination mit Statinen kaum eingesetzt. Erst bei Überschreiten definierter LDL-C-Schwellenwerte ab Woche 24 und damit erst bei einer weiteren Verschlechterung der ohnehin zu Studienbeginn bereits unzureichend kontrollierten LDL-C- Werte, konnte eine Anpassung der Hintergrundtherapie im Sinne einer Rescue-Therapie als Dosisanpassung oder Hinzunahme neuer Wirkstoffe durchgeführt werden. So erhielten nach Randomisierung im Vergleichsarm lediglich 10 % der Patienten in der Studie CLEAR HARMONY und nur 9 % in der Studie CLEAR WISDOM eine Rescue-Therapie. Hierbei wurden mehrheitlich Statine eingesetzt. Eine Anpassung durch zusätzliche Gabe von Cholesterinresorptionshemmern oder Anionenaustauschern erfolgte jeweils nur bei < 1 % der Patienten. Damit führte die überwiegende Mehrheit der Patienten im Placeboarm ihre unzureichende lipidsenkende Therapie fort. Zudem bestätigen die Ergebnisse zum zeitlichen Verlauf des mittleren LDL-C-Wertes, dass im Vergleichsarm während der Studien kaum weitere medikamentöse Maßnahmen zur Lipidsenken ergriffen wurden.

Für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre es erforderlich gewesen, dass die Patienten im Vergleichsarm, die bei Studieneinschluss mit ihrer bestehenden maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keine ausreichende Kontrolle des LDL-C-Wertes aufwiesen, eine Eskalation ihrer lipidsenkenden Therapie erhalten hätten (Dosisanpassungen, Gabe eines zusätzlichen Lipidsenkers, Wechsel im Therapieregime). Dies setzt voraus, dass zusätzliche notwendige Anpassungen der unzureichenden lipidsenkenden Therapie über den gesamten Studienverlauf erlaubt sein müssten. Eine Therapieeskalation zu Studienbeginn oder die Möglichkeit einer Therapieanpassung über den gesamten Studienverlauf waren in den vorgelegten Studien im Vergleichsarm nicht vorgesehen.

Zusammenfassend erscheint die in den Studien vorgenommene stabile Hintergrundtherapie, gerade vor dem Hintergrund des hohen kardiovaskulären Risikos bei den eingeschlossenen Patienten mit unzureichend eingestelltem LDL-C-Wert, nicht angemessen für einen fairen Vergleich von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Studie CLEAR SERENITY

In die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellte Studie CLEAR SERENITY wurden insgesamt 345 erwachsene Patienten eingeschlossen. Voraussetzung für die Teilnahme war, dass die Patienten entweder im Rahmen der Primärprävention eine lipidmodifizierende Therapie in der Vorgeschichte, oder aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse in der Vorgeschichte eine Sekundärprävention benötigten, und / oder eine HeFH aufwiesen. Außerdem mussten die Patienten einen LDL-C-Wert von ≥ 130 mg/dl (Primärprävention) bzw. ≥ 100 mg/dl (Sekundärprävention) und eine Statinintoleranz aufweisen. Eine Statinintoleranz wurde definiert als Unverträglichkeit aufgrund von UE von zwei oder mehr Statinen (ein Statin in niedriger Dosis). Eine Therapie mit sehr niedrig dosierten Statinen war erlaubt. Zu Studienbeginn erhielten 8 % der Patienten Statine.

Während einer 24-wöchigen Behandlungszeit erhielten die Patienten im Verhältnis 2 zu 1 Bempedoinsäure oder Placebo, jeweils zusätzlich zur einer bestehenden lipidsenkenden Therapie, die in Bezug auf die verabreichten Stoffe und deren Dosierungen für mindestens 4 Wochen vor dem Screening stabil sein musste. Zu Studienbeginn erhielten 58 % der Studienteilnehmer keine lipidsenkende Therapie. Aufgrund der Tatsache, dass beinahe alle Patienten nur Statine und keine (zusätzliche) andere lipidsenkende Therapie als Vortherapie erhalten hatten, sind die vorhandenen Therapieoptionen zu Studienbeginn als noch nicht ausgeschöpft worden zu betrachten.

Der primäre Endpunkt war die Änderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12.

Vergleichstherapie

Gemäß Studienprotokoll durfte die lipidsenkende Therapie lediglich bei Überschreiten eines Triglycerid-Schwellenwerts > 1000 mg/dl im Sinne einer Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn erst ab Woche 4 angepasst werden. Therapieanpassungen im Studienverlauf, die sich nach den LDL-C-Werten richteten, waren nicht vorgesehen.

Angesichts des bereits zu Studienbeginn unzureichend kontrollierten LDL-C-Werts ist bei den eingeschlossenen Patienten von einem Bedarf an einer zusätzlichen Eskalation der bestehenden lipidsenkenden Therapie insbesondere im Vergleichsarm auszugehen. Wie oben beschrieben, war jedoch eine Therapieeskalation der bestehenden LDL-C-senkenden Therapie in der Studie nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt. Vor diesem Hintergrund ist die vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie als in der Studie nicht gewährleistet anzusehen.

Darüber hinaus ist die Studiendauer mit 24 Wochen zu kurz, um bei Patienten in dieser Population, die auf eine Dauertherapie angewiesen sind, langfristige Effekte einer Langzeitbehandlung mit Bempedoinsäure adäquat abzubilden.

Zusammenfassend ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend vorgelegte Studie CLEAR SERENITY nicht geeignet, um einen Vergleich von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Bempedoinsäure nicht geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe b)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ergänzend zu einer Diät wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Nilemdo mit dem Wirkstoff Bempedoinsäure.

Bempedoinsäure ist zugelassen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen
- oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
und
- b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Zu Patientengruppe a)

Als Zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptions-hemmern und Anionenaustauschern bestimmt.

Für die Nutzenbewertung wurden die Studien CLEAR HARMONY, CLEAR WISDOM mit ähnlichem Design vorgelegt. Untersucht wurde die Gabe von Bempedoinsäure gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie, die die Patienten über mindestens 4 Wochen vor Randomisierung bereits als stabile Therapie erhalten hatten. In den ersten 24 Wochen der Behandlungsphase musste diese Hintergrundtherapie weiterhin stabil bleiben. Lediglich ab Woche 24 konnten Anpassungen bei einer Verschlechterung des bereits zu Studienbeginn unzureichend eingestellten LDL-C-Werts vorgenommen werden.

Daten der lipidsenkenden Therapie und zum mittleren LDL-C-Wert im Studienverlauf legen nahe, dass besonders die Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation benötigten und diese nicht erhielten. Stattdessen führte die überwiegende Mehrheit ihre bereits zu Studienbeginn unzureichende lipidsenkende Therapie fort. Damit entspricht die Behandlung im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch in der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY bei Statin-intoleranten Patienten wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund der notwendigen aber nicht stattgefundenen Therapieeskalation nicht umgesetzt.

Damit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als Zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Patientengruppe a)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen wurden nur drei Vertreter der Gruppe der Statine berücksichtigt. Zum anderen basiert die Berechnung einzig auf Patienten mit dokumentiertem LDL-C-Wert. Es ist unklar, inwiefern diese Werte sich auf die Population ohne dokumentierte LDL-C-Werte übertragen lassen. Zudem fehlen in der Berechnung Angaben zu Patienten mit Statin-Intoleranz, die gemäß Information von Bempedoinsäure jedoch vom Anwendungsgebiet als umfasst anzusehen sind.

Der G-BA berücksichtigt daher für die Bestimmung der Patientenzahlen die zugrundeliegenden Angaben in den vorangegangenen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in den entsprechenden Patientengruppen^{5, 6}. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in Abhängigkeit von den zugrunde gelegten LDL-C-Grenzwert die Anzahl der Patienten insgesamt höher ausfallen kann.

Patientengruppe b)

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Jedoch bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer bei seiner Berechnung zusätzlich auf Angaben zu Patienten, die eine LDL-Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung erhalten. Solche Patienten sind allerdings nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Bempedoinsäure umfasst, so dass diese Angaben nicht berücksichtigt wurden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in Abhängigkeit von den zugrunde gelegten LDL-C-Grenzwert die Anzahl der Patienten insgesamt höher ausfallen kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nilemdo (Wirkstoff: Bempedoinsäure) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_de.pdf

Die Verordnungseinschränkungen für Lipidsenker gemäß Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35 sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

⁵ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf

⁶ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Auf die Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Bempedoinsäure

Die empfohlene Dosierung von Bempedoinsäure beträgt gemäß Fachinformation 180 mg einmal täglich.

Bempedoinsäure kann dabei entweder in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind, angewendet werden.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare Statin-Dosis vorauszusetzen ist, und gemäß Fachinformation von Bempedoinsäure für die gleichzeitige Therapie mit Simvastatin die tägliche Dosis von 20 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen nicht überschritten werden sollte, wird für die Kostenkalkulation näherungsweise die Spanne des Dosierungsbereiches auf 20mg bis 40 mg Simvastatin täglich eingegrenzt und exemplarisch dargestellt.

Für die gleichzeitige Anwendung von Bempedoinsäure mit anderen Lipidsenkern außer Simvastatin finden sich in der Fachinformation von Bempedoinsäure bis auf eine zeitlich versetzte Einnahme bei Kombination mit Gallensäurebindern keine Einschränkungen. Für die Kombination von Bempedoinsäure mit anderen Lipidsenkern außer einem Statin bzw. zusätzlich zu einem Statin wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten exemplarisch Kombinationen mit Ezetimib und Colesevelam dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Medikamentöse lipidsenkende Therapie

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder der gemischten Dyslipidämie folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Die Statine sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Die Berechnung erfolgte exemplarisch anhand von Simvastatin. Der Dosierungsbereich ist 5 mg bis 80 mg pro Tag. Für die Darstellung einer maximal tolerierten Statin-Therapie bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde exemplarisch Simvastatin in einem Dosierungsbereich von näherungsweise 40mg bis 80 mg berücksichtigt.

Als andere lipidsenkende Therapien stehen für die beiden Patientengruppen a) und b) Colesevelam und Colestyramin (Anionenaustauscher), sowie Ezetimib (Cholesterinresorptionshemmer) zur Wahl.

- Anionenaustauscher: Für die Berechnung der Therapiekosten wurden sowohl die Kosten für Colesevelam als auch Colestyramin dargestellt. Die Tagesdosis von Colestyramin beträgt bei Erwachsenen 1 - 4 Beutel pro Tag, bzw. max. 6 Beutel pro Tag. Die empfohlene Tagesdosis von Colesevelam bei einer Monotherapie liegt bei 3,75 - 4,375 g (6 - 7 Tabletten), in der Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, ist die empfohlene Tagesdosis 2,5 - 3,75 g (4 - 6 Tabletten). Die Darstellung der Jahrestherapiekosten erfolgt gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ausschließlich unter Berücksichtigung der Maximaldosierung.
- Cholesterinresorptionshemmer: Ezetimib. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg pro Tag.

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind gemäß Patientengruppe b), ist Evolocumab oder die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angezeigt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter einer Monotherapie mit Evolocumab oder ggf. Kombinationstherapie mit Evolocumab mit weiteren Lipidsenkern wurde eine Dosis von 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen bzw. 420 mg alle 4 Wochen berücksichtigt.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich bis alle 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich. Die Jahrestherapiekosten für die Durchführung der LDL – Apherese setzen sich zusammen aus einer Sachkostenpauschale (869,20 €– 1.278,23 €) und der Zusatzpauschale gemäß EBM-Katalog GOP 13620 (16,58 €).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Bempedoinsäure	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation b)				
Bempedoinsäure	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Patientenpopulation a)					
Bempedoinsäure	180 mg	180 mg	1 x 180 mg	365	365 x 180 mg
Simvastatin	20 mg - 40 mg	20 mg - 40 mg	1 x 20 mg - 1 x 40 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 40 mg
Colesevelam ⁷	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg - 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b)					
Bempedoinsäure	180 mg	180 mg	1 x 180 mg	365	365 x 180 mg
Simvastatin	20 mg - 40 mg	20 mg - 40 mg	1 x 20 mg - 1 x 40 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 40 mg
Colesevelam ⁷	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL - Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁷	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg - 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

⁷ Als Kombinationstherapie: Die empfohlene Maximaldosis von Colesevelam beträgt 6 Tabletten pro Tag (3,75 g).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation b)					
Evolocumab	140 mg – 420 mg	140 mg – 420 mg	1 x 140 mg - 1 x 420 mg	13,0 – 26,1	26,1 x 140 mg - 13,0 x 420 mg
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁷	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg - 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL - Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bempedoinsäure 180 mg	28 FTA	136,01 €	1,77 €	6,92 €	127,32 €
Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,37 €	1,77 €	10,76 €	192,84 €
Colestyramin ⁸ 4g	400 GSE	53,11 €	1,77 €	3,33 €	48,01 €
Ezetimib ⁸ 10 mg	100 TAB	45,43 €	1,77 €	2,72 €	40,94 €
Simvastatin ⁸ 20 mg	100 FTA	16,67 €	1,77 €	0,44 €	14,46 €
Simvastatin ⁸ 40 mg	100 FTA	21,43 €	1,77 €	0,82 €	18,84 €
LDL - Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1.294,81 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,37 €	1,77 €	10,76 €	192,84 €
Colestyramin ⁸ 4g	400 GSE	53,11 €	1,77 €	3,33 €	48,01 €
Evolocumab 140 mg	6 PEN	1.433,63 €	1,77 €	78,76 €	1.353,10 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1.551,44 €	1,77 €	85,33 €	1.464,34 €
Ezetimib ⁸ 10 mg	100 TAB	45,43 €	1,77 €	2,72 €	40,94 €
Simvastatin ⁸ 20 mg	100 FTA	16,67 €	1,77 €	0,44 €	14,46 €
Simvastatin ⁸ 40 mg	100 FTA	21,43 €	1,77 €	0,82 €	18,84 €
Simvastatin ⁸ 80 mg	100 FTA	30,18 €	1,77 €	1,51 €	26,90 €
LDL - Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1.294,81 €
Abkürzungen: PEN = Fertigpen; FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; ILO = Injektionslösung, TAB = Tabletten.					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Oktober 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bempedoinsäure beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Oktober 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bempedoinsäure beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. März 2021 31. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	15. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	----------------	---

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken