

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bempedoinsäure (NILEMDO®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 3A

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

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

Stand: 29.10.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
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	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	96
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	102
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	108
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	109
3.3.7 Referenzliste für Abschnitt 3.3	111
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	114
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	114
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	123
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	123
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	124
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	125
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	125
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	126
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	127
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	16
Tabelle 3-2: Kardiovaskuläre Risikokategorien.....	18
Tabelle 3-3: Interventionsstrategien in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko und von einem unbehandelten LDL-C-Spiegel.....	20
Tabelle 3-4: Behandlungsempfehlungen und Zielwerte zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen	21
Tabelle 3-5: Prävalenz der Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie in Deutschland	33
Tabelle 3-6: Herleitung der GKV-Patienten in der Teilpopulation A gemäß Dippel <i>et al.</i> , 2017.....	38
Tabelle 3-7: Anträge zur Durchführung einer LDL-Apherese in den Jahren 2015 bis 2018... 39	39
Tabelle 3-8: Prävalenz der schweren Hypercholesterinämie mit ausgeschöpfter oraler medikamentöser Therapie auf Basis genehmigter LDL-Apheresen	41
Tabelle 3-9: Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2019 eine Behandlung mit Alirocumab oder Evolocumab erhalten haben	42
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-11: Herleitung der GKV-Patienten in der Teilpopulation A.....	48
Tabelle 3-12: Herleitung der GKV-Patienten in der Teilpopulation B.....	51
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3-14: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der Hypercholesterinämie und Dyslipidämie	54
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
Tabelle 3-19: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für LDL-Apheresen .. 89	89
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	96
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	99
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) .. 100	100

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	102
Tabelle 3-24: Nebenwirkungen.....	120
Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung.....	124
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	127

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie der Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AEV	Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.
AHA	American Heart Association (Amerikanische Herzgesellschaft)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
Apo B	Apolipoprotein B
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Atherosklerotische Kardiovaskuläre Erkrankung)
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Konzentrations-Zeit-Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
BKK	Betriebskrankenkasse
BMI	Body-Mass-Index
BNK	Bundesverband niedergelassener Kardiologen
BUN	Blood Urea Nitrogen (Blut-Harnstoff-Stickstoff)
CKD	Chronic Kidney Disease (Chronische Nierenerkrankung)
CPK	Creatinphosphokinase (Kreatinphosphokinase)
CV	Cardiovascular (kardiovaskulär)
CVD	Cardiovascular Disease (Kardiovaskuläre Erkrankung)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (Risikobewertung für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen: Ziele und Ergebnisse zur Behandlungcompliance)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DHS	Dortmund Health Study (Dortmunder Gesundheitsstudie)
DM	Diabetes mellitus

EAS	European Atherosclerosis Society (Europäische Atherosklerosegesellschaft)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKK	Ersatzkrankenkassen
EPAR	European Public Assessment Report (Öffentlicher europäischer Beurteilungsbericht)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Prospektive europäische Studie zum Zusammenhang von Ernährung und Krebs)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
ESRD	End-Stage Renal Disease (terminaler Niereninsuffizienz)
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (Studie zum Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland)
GHS	Gutenberg Heart Study (Gutenberg-Gesundheitsstudie)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein hoher Dichte)
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
H.E.L.P	Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitszustände)
IKK	Innungskrankenkasse
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Verbesserte Reduktion von Ereignissen: Internationale Vytorin Wirksamkeitsstudie)

KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KK	Krankenkasse
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte)
LKK	Landwirtschaftliche Krankenkasse
LKK MOD	Landwirtschaftliche Krankenkasse Mittel- und Ostdeutschland
LLN	Lower Limit of Normal (untere Normgrenze)
Lp(a)	Lipoprotein a
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Online-System für die Analyse und den Abruf medizinischer Literatur)
MONICA	MONItoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (Beobachtung von Trends und Bestimmungsfaktoren kardiovaskulärer Erkrankung)
MPR	Medication Possession Rate (Medikationsverfügbarkeitsrate)
MwSt.	Mehrwertsteuer
NRW	Nordrhein-Westfalen
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9i	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor(en)
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study (Prospektive Cardiovasculäre Münster Studie)
PubMed	Public Medicine (Öffentliche Medizin)
PZN	Pharmazentralnummer
SAMS	Statin-assoziierte Muskelbeschwerden
s.c.	Subkutan
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation System (Systematisches Bewertungssystem zum kardiovaskulären Gesamtrisiko)
SGB	Sozialgesetzbuch
SHIP	Study of Health in Pomerania (Studie zum Gesundheitsstand in Vorpommern)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STAAB	Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression (Charakteristik, Verlauf und Faktoren

	für die Entwicklung von Herzinsuffizienz Stufe A-B)
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TC	Total Cholesterin (Gesamtcholesterin)
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normgrenze)
VdAK	Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V.
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (Lipoprotein sehr niedriger Dichte)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Bempedoinsäure (NILEMDO®) ist zugelassen zur Anwendung 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 Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4 der Fachinformation) oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist [1].

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) für Bempedoinsäure im genannten Anwendungsgebiet definiert (Vorgangsnummer 2019-B-294 / 2019-B-295) [2]:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Bempedoinsäure, jeweils zur diätetischen Therapie ist:

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

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

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 20.02.2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2019-B-294 / 2019-B-295) mit dem G-BA statt.

In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Bempedoinsäure die folgenden zVT festgelegt:

- 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
 - 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
 - Evolocumab oder Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte, LDL)-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der AM-RL Anlage III sind zu beachten.

Der G-BA stellt in seinem Beratungsgespräch heraus, dass der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht wurde und keine Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen in Bezug auf die vorliegende Indikation belegt sind. Der G-BA bezieht sich in seiner Argumentation zur Herleitung der zVT ebenfalls auf die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudie IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; (Verbesserte Reduktion von Ereignissen: Internationale Vytorin Wirksamkeitsstudie)) von Ezetimib, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigte. Da die Evidenz für andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert ist und dies insbesondere für Fibrate gilt, werden nur Anionenaustauscher als Teil der zVT gesehen. Es wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass eine maximal tolerierte Therapie auch die Kombination von verschiedenen Wirkstoffklassen umfassen kann.

Für Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, kann unter Berücksichtigung der Verordnungseinschränkungen der Anlage III der AM-RL die Therapie mit Evolocumab angewendet werden. Eine Therapie mit Alirocumab ist seit September 2019 nicht mehr möglich, da es nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Für die LDL-Apherese gelten

die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [2].

Daiichi Sankyo folgt der Festlegung zur 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 4. 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.

Die zugrunde gelegten Quellen sind die Niederschrift des Beratungsgespräches vom 20.02.2020 sowie die Fachinformation zu NILEMDO®.

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. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Stand: Juni 2020. Fachinformation Nilemdo®.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-294 und 2019-B-295, Bempedoinsäure und Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Folgenden wird das Krankheitsbild, die klinische Symptomatik und Therapie sowie die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet der Bempedoinsäure (NILEMDO®) dargestellt.

Krankheitsbild

Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind verschiedene Formen von Fettstoffwechselstörungen, die durch das Vorliegen hoher Konzentrationen von LDL-C im Blut gekennzeichnet sind (zusammengefasst werden diese im Folgenden als Dyslipidämien bezeichnet). Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil der Zellmembranen und ist an der Synthese von Steroidhormonen und Gallensäure beteiligt. Im menschlichen Organismus wird der Bedarf an Cholesterin durch die endogene Cholesterinbiosynthese in der Leber gedeckt. Cholesterin wird im Blut in Form von Lipoproteinen transportiert. Die Lipoproteine können anhand ihrer Dichte in Chylomikronen, Very Low Density Lipoprotein (Lipoprotein sehr niedriger Dichte, VLDL), LDL, Lipoprotein a (Lp(a)) und High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte, HDL) unterschieden werden. Sekundäre Hypercholesterinämien werden durch andere Erkrankungen wie Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen oder der Einnahme von Medikamenten verursacht.

Dyslipidämien können durch das Vererben eines spezifischen genetischen Defekts auftreten oder, wie häufiger zutreffend, nicht-familiäre Ursachen haben, bei denen eine Reihe von Genen mit diätetischen oder anderen Faktoren, wie z. B. Rauchen und Bewegungsmangel, interagiert.

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die größtenteils auf Mutationen des LDL-Rezeptorgens beruht. Bis dato sind mehrere verschiedene Mutationen bekannt, die zum vollständigen Fehlen des Rezeptors oder Defekten u. a. bei der LDL-Bindung, Rezeptor-Internalisierung oder beim Rezeptor-Recycling führen können [1]. Als autosomal dominant vererbte Erkrankung lässt sich die FH weiter aufteilen in die homozygote FH und die heterozygote FH (HoFH und HeFH). Die HoFH ist nicht Gegenstand des Anwendungsgebiets (AWG) von Bempedoinsäure, weshalb an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen wird. Aufgrund der hereditär verursachten Fettstoffwechselstörung der HeFH manifestieren sich erhöhte LDL-C-Werte bereits von Geburt an, die bereits im jüngeren Lebensalter zu einer Entwicklung von Atherosklerose führen können [2].

Die nicht-familiäre Hypercholesterinämie ist die häufigste Form der primären Hypercholesterinämie, die durch erhöhte LDL-C-Werte gekennzeichnet ist. Manifestationsfaktor für die sich meist erst im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt ausprägende nicht-familiäre Hypercholesterinämie ist häufig Übergewicht, aber auch Diabetes mellitus oder endokrine Funktionsstörungen [3].

Gemischte Dyslipidämien sind nicht nur durch eine Erhöhung des LDL-C gekennzeichnet, sondern zusätzlich durch hohe Triglyzeridwerte ($> 1,7$ mmol/L) sowie verringerte HDL-Werte im Serum. Zu den genetisch bedingten, aber sehr selten vorkommenden Formen der gemischten Dyslipidämie gehören u. a. die familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie und die familiäre Dysbetaloproteinämie (Hyperlipoproteinämie Typ III) [3].

Allen Formen der Dyslipidämie ist unabhängig von ihrer Genese gemein, dass mit ihnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD) einhergeht.

Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus der ASCVD sind atherosklerotische Veränderungen des Gefäßsystems, nachfolgend vereinfachend als Atherosklerose bezeichnet. Eine erhöhte LDL-C-Konzentration im Blut bedingt eine Inflammation der arteriellen Gefäßwand, die zu einer endothelialen Dysfunktion führt und die Entstehung der Atherosklerose auslöst. Dadurch kommt es zu einer Ansammlung von LDL-C in der Gefäßwand. Das eingelagerte LDL-C wird oxidativ modifiziert und von Makrophagen phagozytiert. Da die Makrophagen das LDL-C nicht abbauen können, entstehen Schaumzellen. Über die Zeit verschärft sich der inflammatorische Prozess und es kommt zur Bildung einer Plaque, die aus einem Lipidkern und einer bindegewebsartigen Kappe besteht. Je höher die LDL-C-Werte sind und je länger der Patient diesen ausgesetzt ist, desto höher ist das Risiko für die Entstehung atherosklerotischer Plaques [4]. Die Atherosklerose ist ein langsam fortschreitender Prozess, der sich über Jahrzehnte im arteriellen Gefäßsystem entwickelt und lange asymptomatisch verläuft. Durch mechanische Faktoren (z.B. erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz) hervorgerufene Plaquerupturen (Aufreißen) atherosklerotischer Plaques und Gefäßstenosen (Verschlüsse) können schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen wie Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) verursachen [4-8].

Klinische Symptomatik der Dyslipidämien

Primäres Kennzeichen der Dyslipidämien sind die erhöhten LDL-C-Konzentrationen im Blut, welche zunächst asymptomatisch verlaufen. Bei Patienten mit einer HeFH treten häufig extravaskuläre Fettablagerungen der Haut auf, wie z. B. Xanthome (Plaquetartige Fettablagerungen in der Haut), Xanthelasmen (Xanthome im Bereich des Augenlids) oder Arcus lipoides cornea (ringförmige Ablagerungen der Cornea) [9].

Ein erhöhter LDL-C-Spiegel triggert über die Zeit die Entstehung der Atherosklerose im arteriellen Gefäßsystem, die zu kardiovaskulären Folgeerkrankungen führen können. Zahlreiche epidemiologische Studien, Mendel'sche Randomisierungsstudien und klinische

randomisierte Studien zeigen eine lineare Beziehung zwischen den absoluten Veränderungen des Plasma-LDL-C und dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung (Cardiovascular disease, CVD). Der kausale Zusammenhang, dass LDL-C mit dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung verbunden ist und dass eine Senkung des LDL-C das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung proportional zur absolut erreichten Senkung des LDL-C reduziert, wurde ebenso beschrieben [3; 10-13]. Die Mehrheit der Metanalysen zeigt, dass eine deutliche Senkung des LDL-C zu einer Reduktion der Inzidenz von Herzinfarkten, Revaskularisationen und ischämischen Schlaganfällen führen kann, wobei jede Senkung des LDL-C um 1 mmol/l (~38,67 mg/dl) die jährliche Rate der vaskulären Ereignisse um mehr als ein Fünftel reduziert [14]. Somit kann das relative Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses im ersten Jahr der Behandlung um 10 %, nach 2 Jahren Behandlung um 16 % und nach 3 Jahren Behandlung um 20 % reduziert werden [10].

Risikofaktoren für die Entstehung der ASCVD

Ference *et al.* bestätigten, dass das LDL-C sowohl eine kausale als auch kumulative Wirkung für das Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen hat. Das bedeutet, dass eine frühzeitige Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zu einer proportional größeren Senkung des Risikos führt, eine ASCVD zu entwickeln [10].

Weitere Risikofaktoren wie z. B. Übergewicht oder Bluthochdruck (siehe Tabelle 3-1) können neben einem erhöhten LDL-C-Plasmaspiegel zur Entstehung der ASCVD beitragen. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen häufig eine Dyslipidämie in Kombination mit Übergewicht und Bluthochdruck auf, weshalb gerade diese Patienten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besitzen [15].

Tabelle 3-1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Primäre Risikofaktoren	Sekundäre Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> – Hypercholesterinämie – Hypertonie – Rauchen 	<ul style="list-style-type: none"> – Diabetes mellitus – Bewegungsmangel – Adipositas – Zunehmendes Alter

Diagnostik

Durch den zunächst asymptomatischen Verlauf der Dyslipidämien erfolgt eine Diagnosestellung häufig erst durch manifeste klinische Anzeichen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall). Zur Diagnostik der Fettstoffwechselstörungen ist eine eingehende Eigen- und familiäre Anamnese sowie körperliche Untersuchung erforderlich, vor allem im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Basisdiagnostik besteht in der Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeriden.

Risikostratifizierung der Dyslipidämien

Zur Bewertung des individuellen kardiovaskulären Risikos ist zusätzlich die Ermittlung von Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Blutdruck, Nüchternblutglukose, Body-Mass-Index (BMI) und Taillenumfang erforderlich [3; 16]. Im Rahmen der Diagnostik wird mit der Risikostratifizierung des kardiovaskulären Risikos der LDL-C-Zielwert als Basis von Therapieentscheidungen bestimmt.

Zur Erfassung des individuellen Gesamtrisikos bei Patienten mit Dyslipidämien stehen verschiedene Risiko-Bewertungssysteme zur Verfügung mit deren Hilfe das kardiovaskuläre Risiko als Wahrscheinlichkeit einer Person bestimmt wird, in einem definierten Zeitraum ein tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Dafür wurden verschiedene Algorithmen/Scores basierend auf epidemiologischen Daten entwickelt wie der Framingham Systemic Coronary Risk Estimation Score (Framingham-Risiko-Score), der PROCAM-Algorithmus (Prospective Cardiovascular Münster Study; Prospektive Cardiovasculäre Münster Studie) und das Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE; Systematisches Bewertungssystem zum kardiovaskulären Gesamtrisiko) System. Die europäische und deutsche Leitlinie empfehlen das SCORE System zur Bewertung des Risikos [3; 16].

Der Risiko-Score nach Framingham schätzt das Risiko der Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren und basiert auf der amerikanischen Framingham-Studie [17]. Er berücksichtigt das Alter, Geschlecht, Gesamt-Cholesterin, HDL-C, Blutdruck und Raucherstatus und errechnet das 10-Jahres-Risiko für einen Myokardinfarkt. Der modifizierte Framingham-Risiko-Score schließt zusätzlich noch ein, ob ein Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 vorliegt. Eine Untersuchung von zwei prospektiven Kohortenstudien aus Deutschland hat gezeigt, dass der Framingham-Risiko-Score das KHK-Risiko für Männer und Frauen in Deutschland um etwa 50 – 100 % überschätzt. Die Verwendung der Risikotabellen nach Framingham birgt somit für deutsche Patienten die Gefahr, dass ihr kardiovaskuläres Risiko deutlich höher eingestuft wird als es in Wirklichkeit ist [18].

Der PROCAM-Algorithmus ermittelt die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt (fatal oder nicht-fatal) und berücksichtigt dabei folgende Faktoren: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Herzinfarkt in der Familie sowie Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2. Er wurde anhand einer prospektiven

Beobachtungsstudie für Herz-Kreislaufferkrankungen entwickelt. Im Rahmen der Studie wurde der Gesundheitsstatus von 50 000 Mitarbeitern von großen Unternehmen und Behörden im Nordwesten Deutschlands im Alter zwischen 16 und 78 Jahren über mehrere Jahrzehnte hinweg untersucht [19].

Das SCORE System wurde im Rahmen des SCORE-Projektes auf Basis von Daten aus europäischen Kohortenstudien entwickelt [20]. Damit kann die Prädiktion des 10-Jahres-Risikos für tödliche Herz-Kreislaufferkrankungen einschließlich Schlaganfall bei Männern und Frauen berechnet werden. Die SCORE-Daten zeigen, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt bei Männern etwa 3x so hoch ist wie das Risiko für tödliche CVD, so dass ein SCORE-Risiko von 5 % ein CVD-Risiko von ~ 15 % für CVD-Endpunkte insgesamt (tödliche + nicht-tödliche) bedeutet. Der Multiplikator ist höher bei Frauen und niedriger bei älteren Menschen. Das SCORE System ist nur für Patienten in der Primärprävention vorgesehen. Um das 10-Jahres-Risiko einer Person abzuschätzen, sind Informationen zu den Risikofaktoren Geschlecht, Alter und Raucherstatus, systolischer Blutdruck (mmHg) und Gesamtcholesterin bzw. das Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-C notwendig [3; 16].

Diese Risiko-Bewertungssysteme sind ausschließlich für Patienten in der Primärprävention, d. h. ohne manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung, vorgesehen. Im SCORE System wird das Risiko – im Gegensatz zu den Risikotabellen nach Framingham oder nach PROCAM – nicht nur für die KHK, sondern für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich Schlaganfall abgeschätzt.

In der europäischen Leitlinie der europäischen kardiologischen Fachgesellschaft und der europäischen Atherosklerose Fachgesellschaft (European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society [ESC/EAS]) wird die Risikostratifizierung anhand des SCORE System und vorliegenden kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. von Risikofaktoren genutzt, um Patienten in vier kardiovaskuläre Risikokategorien einzuteilen: niedriges, mittleres, hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko (siehe Tabelle 3-2) [3; 16].

Tabelle 3-2: Kardiovaskuläre Risikokategorien

Kardiovaskuläre Risikokategorie	Kriterien
Sehr hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> – ASCVD dokumentiert durch invasive oder nicht-invasive diagnostische Untersuchungen (z. B. Koronarangiographie, nuklearmedizinischer Stresstest, Stressechokardiographie, Carotisplaque im Ultraschall), früherer Myokardinfarkt, ACS, koronare Revaskularisation (perkutane Koronarintervention, koronarer Venengraft) und andere Revaskularisationsmaßnahmen, ischämischer Schlaganfall – DM mit Organschäden* oder ≥ 3 Hauptrisikofaktoren oder früher Beginn eines T1DM von langer Dauer (> 20 Jahre)

Kardiovaskuläre Risikokategorie	Kriterien
	<ul style="list-style-type: none"> – Schwere CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) – Berechneter SCORE ≥ 10 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD – FH mit ASCVD oder mit anderem Hauptrisikofaktor
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit deutlich erhöhten einzelnen Risikofaktoren, besonders Gesamtcholesterin > 8 mmol/l (>310 mg/dl), LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) oder Blutdruck ≥ 180/110 mmHg – Patienten mit FH ohne andere Hauptrisikofaktoren – Patienten mit DM ohne Organschäden*, mit DM-Dauer ≥ 10 Jahre oder anderen zusätzlichen Risikofaktoren – Mittelschwere CKD (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²). – Berechneter SCORE ≥ 5% und < 10 % für das 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD
Mittleres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> – Junge Patienten (T1DM < 35 Jahre; T2DM < 50 Jahre) mit DM Dauer < 10 Jahre, ohne andere Risikofaktoren. Berechneter Score ≥ 1 % und < 5 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD
Niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none"> – Berechneter SCORE < 1 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.
<p>*Organschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie</p> <p>ACS = Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom); ASCVD = Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Atherosklerotische Kardiovaskuläre Erkrankung); CKD = Chronic Kidney Disease (Chronische Nierenerkrankung); CVD = Cardiovascular Disease (Kardiovaskuläre Erkrankung); DM = Diabetes mellitus; eGFR = Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); FH = Familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte), SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation System (Systematisches Bewertungssystem zum kardiovaskulären Gesamtrisiko); T1DM = Diabetes mellitus Typ 1; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Quelle: [3]</p>	

Patienten mit gesicherter ASCVD, Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, sehr hohen individuellen Risikofaktoren oder chronischer Nierenerkrankung haben in der Regel ein sehr hohes oder hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko. Bei solchen Personen sind keine Modelle zur Risikoabschätzung erforderlich.

Behandlungsziele und Interventionsstrategien

Die Reduktion atherosklerotischer kardiovaskulärer Folgen kann durch die Senkung des LDL-C-Spiegels erreicht werden, weshalb ein zielgerichteter Behandlungsansatz in Abhängigkeit vom Risikoprofil und vom unbehandelten LDL-C-Spiegel empfohlen wird. Die Basis der Therapie bildet eine Lebensstil-Anpassung und je nach Ausmaß des Risikos und LDL-C-Spiegels eine pharmakologische Therapie. Die Interventionsstrategie ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Interventionsstrategien in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko und von einem unbehandelten LDL-C-Spiegel

CV-Gesamtrisiko (SCORE) %	Unbehandelter LDL-C-Spiegel					
	< 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	1,4 bis < 1,8 mmol/l (55 bis < 70 mg/dl)	1,8 bis < 2,6 mmol/l (70 bis < 100 mg/dl)	2,6 bis < 3,0 mmol/l (100 bis < 116 mg/dl)	3,0 bis < 4,9 mmol/l (116 bis < 190 mg/dl)	≥ 4,9 mmol/l (≥ 190 mg/dl)
Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung						
≥ 5 bis < 10 oder hohes Risiko	Lebensstilberatung		Lebensstiländerung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstiländerung und Pharmakotherapie		
≥ 10 oder sehr hohes Risiko aufgrund einer Risikosituation	Lebensstilberatung	Lebensstiländerung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstiländerung und Pharmakotherapie			
Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung						
sehr hohes Risiko	Lebensstiländerung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstiländerung und Pharmakotherapie				
CV = Cardiovascular (kardiovaskulär); LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte); SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation System (Systematisches Bewertungssystem zum kardiovaskulären Gesamtrisiko)						
Modifiziert nach [3; 16]						

Die Behandlungsempfehlungen enthalten Informationen wie eine Lebensstil-Anpassung erfolgen kann. Außerdem werden die jeweiligen Zielwerte für z. B. den LDL-C-Spiegel in der folgenden Tabelle gelistet (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Behandlungsempfehlungen und Zielwerte zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Parameter	Behandlungsempfehlung und Zielwert
Rauchen	Keine Tabakwaren jeglicher Art
Ernährung	Gesunde Ernährung mit niedrigem Gehalt an gesättigten Fettsäuren mit Bevorzugung von Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Fisch
Körperliche Aktivität	3,5 – 7 Stunden mittelschwere körperliche Aktivität pro Woche oder 30 – 60 Minuten an den meisten Tagen
Körpergewicht	BMI 20 – 25 kg/m ² , Taillenumfang < 94 cm (Männer) und < 80 cm (Frauen)
Blutdruck	< 140/90 mmHg ^a
LDL-C	<p>Sehr hohes Risiko: LDL-C-Senkung $\geq 50\%$ vom Ausgangswert^b und LDL-C-Zielwert < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) Aktuell keine Statintherapie: stark wirksames Statin nötig Aktuell lipidsenkende Therapie: Steigerung der Intensität</p> <p>Hohes Risiko: LDL-C-Senkung $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und LDL-C-Zielwert < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)</p> <p>Mittleres Risiko: LDL-C-Zielwert < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)</p> <p>Niedriges Risiko: LDL-C-Zielwert < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl)</p>
Non-HDL-C	Sekundäre Non-HDL-C-Ziele sind < 2,2, 2,6 und 3,4 mmol/l (< 85, 100 und 130 mg/dl) für Patienten mit sehr hohem, hohem bzw. mittlerem Risiko
Apo B	Sekundäre Apo B-Ziele sind < 65, 80 und 100 mg/dl für Patienten mit sehr hohem, hohem bzw. mittlerem Risiko
Triglyzeride	Kein Zielwert, aber < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) deutet auf ein niedriges Risiko hin. Bei höheren Werten empfiehlt sich das Überprüfen weiterer Risikofaktoren.
Diabetes mellitus	HbA _{1c} : < 7 % (< 53 mmol/mol)

^a Für die meisten behandelten Hochdruckpatienten werden niedrigere Behandlungsvorgaben empfohlen, sofern die Behandlung gut vertragen wird.

Parameter	Behandlungsempfehlung und Zielwert
<p>^b Der Ausdruck „Ausgangswert“ bezieht sich auf den LDL-C-Spiegel bei einer Person, die keinerlei lipidsenkende Medikamente einnimmt oder auf den extrapolierten Ausgangswert derjenigen, die aktuell in Behandlung stehen.</p> <p>Apo B = Apolipoprotein B, BMI = Body Mass Index; HbA1c = Glykiertes Hämoglobin; HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein hoher Dichte); LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte)</p> <p>Modifiziert nach [3; 16]</p>	

Es werden die LDL-C-Zielwerte bei Patienten mit einem insgesamt sehr hohen kardiovaskulären Risiko (LDL-C-Zielwert < 55 mg/dl) und Patienten mit einem hohen Risiko (LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl) unterschieden. Bei Patienten mit einem mittleren Risiko wird ein LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl bzw. bei Patienten mit niedrigem Risiko ein LDL-C-Zielwert von < 116 mg/dl angestrebt. Es wird eine Reduktion um wenigstens 50 % vom Ausgangswert für alle Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko empfohlen [3; 16].

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Die Entstehung von Dyslipidämien nimmt für beide Geschlechter mit steigendem Alter deutlich zu. Die Behandlungsempfehlungen sind unabhängig vom Alter und Geschlecht [3; 16].

Das Risiko ist bei Frauen niedriger als bei Männern, jedoch lediglich zeitverzögert [21]. Letztlich sterben mehr Frauen als Männer an kardiovaskulären Ereignissen, obwohl mehr Männer vor dem 80. Lebensjahr an einem kardiovaskulären Ereignis sterben [22]. In der Erfassung des individuellen Risikos anhand des SCORE Systems werden Männer und Frauen unterschiedlich gewichtet.

Das Durchschnittsalter für den Beginn der koronaren Symptomatik bei einer HeFH ist bei Männern signifikant niedriger als bei Frauen (45 Jahre vs. 55 Jahre). Wenn eine HeFH unbehandelt bleibt, haben Männer im Alter von 50 Jahren ein 50%iges Risiko ein tödliches oder nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Bei Frauen liegt ein 30%iges Risiko im Alter von 60 Jahren vor [2; 23].

Bei der HeFH ist zu berücksichtigen, dass bereits von Geburt an erhöhte LDL-C-Werte vorliegen und sich somit insbesondere für die HeFH ein altersspezifischer Zusammenhang zwischen LDL-C und der Entwicklung einer CVD zeigt. Die Schwelle für eine klinische CVD liegt bei unbehandelten HeFH-Patienten bei einem Alter von 35 Jahren. Bei unbehandelten Patienten mit einer nicht-familiären Hypercholesterinämie bei 55 Jahren. Durch eine frühzeitige und langfristige Intervention in jüngeren Jahren kann eine höhere Risikoreduktion einer CVD gegenüber später einsetzender Therapiemaßnahmen erreicht werden [23].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Bempedoinsäure leitet sich vom zugelassenen AWG unter Berücksichtigung der AM-RL ab [24; 25]. Bempedoinsäure ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot-familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie indiziert, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien für Patienten mit einer Statin-Intoleranz bzw. für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Die Anlage III Nummer 35 der AM-RL ist zu berücksichtigen, da Lipidsenker in Deutschland nur bei einer bestehenden vaskulären Vorerkrankung oder einem hohen kardiovaskulären Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig sind [25]. Gemäß zVT wird die Zielpopulation für Bempedoinsäure in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Teilpopulation A besteht aus Patienten, bei denen orale medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und Teilpopulation B aus Patienten, bei denen alle oralen medikamentösen (außer Evolocumab) und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Für beide Teilpopulationen besteht aufgrund bestehender vaskulärer Erkrankungen oder eines hohen kardiovaskulären Risikos ein therapeutischer Bedarf (siehe Abschnitt 3.2.2.). Adjuvant zu einer diätetischen Therapie beginnt die orale medikamentöse Therapie mit einer patientenindividuellen, maximal tolerierten Statintherapie, die als Kombinationstherapie mit einem weiteren oralen lipidsenkenden Wirkstoff, vorzugsweise Ezetimib intensiviert werden kann. Gleichwohl zeigen epidemiologische Studien, dass ca. 80 % der Patienten mit einem hohen und sehr hohen kardiovaskulären Risiko mit einer Kombinationstherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen (siehe Abschnitt 3.2.2.) [26-29]. Die Anwendung von Bempedoinsäure erfolgt nach der Kombinationstherapie aus Statinen und Ezetimib und bevor eine Therapie mit PCSK9i indiziert ist.

Diese Patienten stellen die Zielpopulation von Bempedoinsäure dar. Als first-in-class Add-On-Therapie ist Bempedoinsäure eine wichtige orale Therapieoption für Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die trotz einer patientenindividuellen, maximal tolerierten Statintherapie in Kombination mit weiteren oralen Lipidsenkern ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

In Deutschland sterben jährlich ca. 345 000 Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen [30]. Damit sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache (37 % kardiovaskuläre Erkrankungen vs. 24 % Krebs). Die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen ist, wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, maßgeblich auf erhöhte LDL-C-Werte zurückzuführen [3; 10; 11; 16]. In den aktuellen Leitlinien wird eine intensive LDL-C-Senkung empfohlen, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Jede Senkung des LDL-C um 1 mmol/l (~38,67 mg/dl) korrespondiert mit einer 20%igen Risikoreduktion einer kardiovaskulären Erkrankung.

Für die Senkung des LDL-C und der damit assoziierten Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse existieren im deutschen Versorgungsalltag verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen, die gemäß der aktuellen Leitlinie in einem spezifischen Therapiealgorithmus zur Behandlung von Dyslipidämien angewendet werden.

Therapiealgorithmus Dyslipidämien

Lebensstilmodifizierende Maßnahmen (bedarfsgerechte Anpassung der Ernährung, regelmäßige und vermehrte körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion, Abgewöhnen des Rauchens) stehen am Anfang der Therapie von Dyslipidämien [31]. Eine ausreichende LDL-C-Reduktion kann in vielen Fällen und in Abhängigkeit des LDL-C-Ausgangswerts nicht allein nicht-medikamentös erreicht werden, sodass eine medikamentöse lipidsenkende Therapie indiziert ist [31].

Gemäß der in Deutschland maßgeblichen Leitlinien wird bei Patienten mit einem hohen oder sehr hohen Risiko (individuelles absolutes Risiko $\geq 10\%$) bzw. geringerem Risiko in Abhängigkeit vom LDL-C-Ausgangswert) eine Therapie mit einem Statin als Mittel der ersten Wahl empfohlen [3; 16; 32].

Das Ausmaß der LDL-C-Reduktion mittels Statinen ist davon abhängig, wie der Patient auf die Statintherapie anspricht. Eine Auftitration der Statindosis kann erforderlich sein, damit der Patient seinen LDL-C-Zielwert erreicht oder bevor zusätzliche orale LDL-C-senkende Wirkstoffe mit den Statinen kombiniert werden. Jede weitere Erhöhung der Statin-Dosis ist mit einer abnehmenden LDL-C-Senkung verbunden, da eine Verdoppelung der Statin-Dosis lediglich zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung um etwa 6 % („rule of six“) führt [33]. Darüber hinaus variiert die LDL-C-Senkung zwischen den verschiedenen Vertretern der Substanzklasse, d. h. je nach Statin und Dosierung kann eine LDL-C-Senkung zwischen 30 – 60 % erreicht werden [34].

Wenngleich Statine im Allgemeinen gut vertragen werden, haben sie einige spezifische Nebenwirkungen. Das Auftreten Statin-assoziiierter Muskelbeschwerden (SAMS) stellt die klinisch relevanteste Nebenwirkung der Statintherapie dar, oft auch ohne laborchemisches Korrelat. Die Patienten zeigen proximale, symmetrische Schmerzen, Verspannungen, Steifheit

oder Krämpfe, die von Muskelschwäche (Myopathie) begleitet sein können. Dieses kann sich bis zur Rhabdomyolyse (Gewebezerfall der quergestreiften Muskulatur) entwickeln. Häufig sind SAMS Anlass dafür, die Statin-Dosis zu reduzieren, und wirken sich ungünstig auf die Therapietreue aus [3; 16; 35-37].

Viele Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko können mit einer maximal tolerierten Statin-Monotherapie ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen. Dabei ist zu beachten, dass eine maximal tolerierte Statin-Dosis patientenindividuell ist und nicht immer der höchsten zugelassenen Dosierung entspricht. Für jeden Patienten müssen individuell therapielimitierende Muskelsymptome, Kontraindikationen und Arzneimittelinteraktionen berücksichtigt werden. Damit die LDL-C-Zielwerte erreicht werden können, müssen weitere zusätzliche orale medikamentöse Optionen eingesetzt werden wie Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib) und/oder Anionenaustauscher (Gallensäurebinder wie Colesevalam und Colestyramin).

Randomisierte Studien stützen den Einsatz von Ezetimib als Zweitlinientherapie in Verbindung mit Statinen, wenn der LDL-C-Zielwert mit einer patientenindividuellen, maximal tolerierten Statin-Dosis nicht erreicht wird oder eine Statintherapie kontraindiziert ist. Klinische Studien zeigten, dass eine Kombination von Ezetimib und einem Statin zu einer zusätzlichen Reduktion des LDL-C um 21 – 27 % führt [38]. Der positive Effekt von Ezetimib auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen konnte in randomisierten Studien gezeigt werden [39-41].

Zusätzlich zu Statinen und Ezetimib können Anionenaustauscher oder Fibrate eingesetzt werden. Anionenaustauscher zeigten als erste Lipidsenker, dass eine LDL-C-Senkung prinzipiell zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Hypercholesterinämie führt, wobei die Risikoreduktion proportional zum Ausmaß der LDL-C-Senkung ist. Diese Studien fanden allerdings statt, bevor viele der heutigen oralen Behandlungsoptionen zur Verfügung standen. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils (gastrointestinale Nebenwirkungen) wird diese Substanzklasse im Versorgungsalltag nach Statinen und Ezetimib nachrangig eingesetzt [3; 16].

Fibrate sollten im Therapiealltag nur begrenzt eingesetzt werden, da keine Evidenz vorliegt, dass kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden können [3; 16]. Der G-BA sieht die Fibrate daher auch nicht als Teil der zVT an [42].

Die Leitlinien sehen eine Therapie mittels Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren (PCSK9i) oder LDL-Apherese als *ultima ratio* vor, wenn mit einer patientenindividuellen, maximal tolerierten oralen lipidsenkenden Therapie der LDL-C-Zielwert nicht erreicht werden kann. Die PCSK9i erreichen eine durchschnittliche LDL-C-Senkung von 60 %. In der Kombination mit einem Statin kann die Senkung lediglich auf 75 % erhöht werden. Die Studiendaten zu PCSK9i deuten auf eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Einklang mit der erzielten LDL-C-Senkung hin.

Bei der LDL-Apherese wird in einem extrakorporalen Kreislauf mithilfe verschiedener physiko-chemischer Trennprinzipien LDL-C aus dem Blut entfernt. Die Behandlung wird in

der Regel einmal wöchentlich bis alle 2 Wochen durchgeführt und kann den LDL-C-Spiegel im Blut um durchschnittlich 60 – 75 % pro Therapiesitzung senken. Die LDL-Apherese kann nur bei einem Teil der Patienten angewendet werden und ist für diese mit physischen und psychischen Belastungen verbunden. Zudem belastet die Durchführung der LDL-Apherese in spezialisierten Zentren die Ressourcen und die Infrastruktur der Gesundheitsversorgung [43]. Im deutschen Versorgungskontext gelten zur Anwendung der PCSK9i und LDL-Apherese die Richtlinien des G-BA, sodass diese Behandlungsmöglichkeiten nicht allen Patienten direkt zur Verfügung stehen, sondern nur mit Erfüllung der notwendigen Auflagen [25; 44].

Therapeutischer Bedarf

Laut dem aktuellsten Report der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) liegt die Prävalenz von erhöhtem Gesamtcholesterin (≥ 5.0 mmol/l oder 193 mg/dl) bei Erwachsenen weltweit bei 39 %, wobei die Prävalenz in Europa (54 %) und Nord- und Südamerika (48 %) jeweils höher liegt [45]. Daten der Global Burden of Disease-Studie zeigten, dass 29 % der ischämischen Herzkrankheiten weltweit auf ein erhöhtes Gesamtcholesterin zurückzuführen sind. Damit stellte erhöhtes Gesamtcholesterin den zweithäufigsten Risikofaktor nach Bluthochdruck dar, welcher für 53 % der weltweiten ischämischen Herzkrankheiten verantwortlich war [46; 47].

Patienten mit Dyslipidämien und einem hohen und sehr hohen kardiovaskulären Risiko werden zwar mit individuell, maximal-tolerierten Statinen und weiteren oralen Lipidsenkern wie Ezetimib behandelt, aber dennoch erreichen ca. 80 % der Patienten ihre LDL-C-Zielwerte nicht [26-29]. Manifestierte, kardiovaskuläre Ereignisse, wie z. B. ein Myokardinfarkt, stellen einen zusätzlichen signifikanten Prädiktor für das erneute Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses dar [48]. Daher besteht gerade für Patienten nach einem überstandenen kardiovaskulären Ereignis ein grundsätzlich hohes bzw. sehr hohes kardiovaskuläres Risiko [3]. Diese Erkenntnis wurde von der aktualisierten ESC/EAS Leitlinie umgesetzt, indem ein intensiviertes Lipidmanagement empfohlen wird.

Auch Analysen deutscher Versorgungsdaten zeigen, dass viele Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen oder sehr hohen Risiko in Bezug auf das Lipidmanagement unterversorgt sind und ein Optimierungspotenzial besteht.

Die BNK (Bundesverband niedergelassener Kardiologen) Cardio-Lipid Snapshot Studie zeigte, dass die überwiegende Mehrheit von Patienten, die sich in deutschen Kardiologie-Praxen vorstellten, mit einer kardiovaskulären Vorgeschichte oder Hypercholesterinämie durch ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko charakterisiert war. Etwa 90 % der Patienten verfehlten den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl [49].

Dieses Ergebnis wird durch eine große Versorgungsdatenanalyse mit Panel-Daten aus dem ambulanten Sektor in Deutschland gestützt. Die vorliegende Studie von Kostev *et al.* aus dem Jahr 2017 identifizierte insgesamt 602 133 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die mit einer Statin-Monotherapie oder Statin-Kombinationstherapie behandelt wurden. Von diesen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten (u. a. Diagnosen Hypercholesterinämie

und ASCVD, mindestens ein LDL-C Messwert und mindestens eine Statin-Verordnung), erhielten 49 406 Patienten (8,2 %) eine maximale Hochdosis-Statintherapie (Gruppe 1) und 51 869 Patienten (8,6 %) erhielten eine Statintherapie in jeglicher Dosierung in Kombination mit mindestens einem anderen Lipidsenker (Gruppe 2). Von den Patienten der Gruppe 1 erhielten 44 135 Patienten keine weitere lipidsenkende Therapie. Von 96 004 Patienten (44 135 Patienten aus Gruppe 1 und 51 869 Patienten aus Gruppe 2) erreichten 79 848 Patienten (83,2 %) nicht ihren LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl für Hochrisikopatienten [50].

In Anbetracht der Prävalenz der Dyslipidämien sowie des hohen Anteils (80 %) an Patienten mit einem hohen und sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die trotz eines intensiven Lipidmanagements mit den bestehenden oralen Therapieoptionen ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, ergibt sich ein therapeutischer Bedarf an effektiven und komplementären, oralen Therapieoptionen, um eine weitere Senkung des LDL-C zu erreichen und somit den therapeutischen Bedarf zu decken.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Bempedoinsäure

Die dargestellten epidemiologischen Studien zeigen einen therapeutischen Bedarf an oralen Therapieoptionen für Patienten, die bereits mit Statinen und Ezetimib vorbehandelt sind. Diesen therapeutischen Bedarf deckt Bempedoinsäure als orale first-in-class Therapieoption, die gut verträglich ist und mit den übrigen oralen Lipidsenkern als Add-On-Therapie kombiniert werden kann, um eine weitere LDL-C-Senkung gegenüber einer patientenindividuellen, maximal tolerierten Statintherapie in Kombination mit Ezetimib zu erreichen [47]. Der therapeutische Bedarf ergibt sich zum einen durch die Therapielimitation der Statine aufgrund der „rule of six“ [33] und zum anderen durch die patientenindividuellen Nebenwirkungsprofile bzw. Therapie-Toleranzschwellen von Statinen und Ezetimib.

Bempedoinsäure ist durch die Hemmung der körpereigenen *de novo* Cholesterinsynthese in der Leber charakterisiert und wirkt somit komplementär zu Statin sowie Ezetimib. Damit deckt Bempedoinsäure als orales Add-on-Therapeutikum den therapeutischen Bedarf für Patienten, die mit einer maximal tolerierten Statintherapie in Kombination mit Ezetimib ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

Dabei ist anzumerken, dass ein patientenindividuelles Therapiemanagement zur Senkung des LDL-C sowohl therapielimitierende Muskelsymptome, durch die Gabe von Statinen, als auch mögliche Kontraindikationen und Arzneimittelinteraktionen antizipiert, sodass die jeweilige Vortherapie aus Statin und Ezetimib – je nach Patient – auch aus einer Monotherapie mit Statin oder Ezetimib (u.U. in Kombination mit einem Anionenaustauscher) bestehen kann [3; 16].

Die abgeschlossenen Phase-3-Studiendaten an 3 621 Patienten zeigen, dass Bempedoinsäure als Add-on-Therapie zu einer patientenindividuellen, maximal tolerierten Statintherapie in Kombination mit weiteren Lipidsenkern, zu einer signifikanten LDL-C-Reduktion führt. Damit kann die beschriebene therapeutische Lücke für Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die trotz einer maximalen oralen lipidsenkenden Kombinationstherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, geschlossen werden. Dadurch

können höchstwahrscheinlich weitere kardiovaskuläre Ereignisse verhindern werden. Um diese Evidenz final zu erbringen, läuft derzeit die Endpunktstudie CLEAR OUTCOMES, deren Ergebnisse Ende 2022/Anfang 2023 zu erwarten sind.

Die Anwendung von Bempedoinsäure als Add-On-Therapeutikum für Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko sollte erfolgen, wenn mit maximal tolerierter Statintherapie in Kombination mit Ezetimib (ggf. plus Anionenaustauschern) die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden, jedoch bevor die Therapie mit PCSK9i indiziert ist.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland

Das Anwendungsgebiet der Bempedoinsäure als Monosubstanz umfasst erwachsene Patienten 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 der Fachinformation) oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist [24]

Der G-BA leitet bei der Bestimmung der zVT basierend auf dem Anwendungsgebiet folgende Teilpopulationen ab [42]:

- **Teilpopulation A:** Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.

- **Teilpopulation B:** Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Zur Herleitung der Prävalenz der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (siehe hierzu auch 3.1.3). Für Deutschland liegen zahlreiche Studien vor, die im Folgenden kurz beschrieben werden (siehe Tabelle 3-5). Ausführlichere Informationen zu den einzelnen Studien hinsichtlich Methodik, Teilnehmern und Ergebnissen sind der jeweils zitierten Publikation zu entnehmen.

Die ersten Daten nach der Wiedervereinigung stammen aus der dritten Erhebungswelle im Rahmen des internationalen **MONICA**-Projektes (MONItoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease, Beobachtung von Trends und Bestimmungsfaktoren kardiovaskulärer Erkrankung) der WHO [51]. Grundlage waren Querschnittuntersuchungen unabhängiger Zufallsstichproben in 3 ostdeutschen Regionen zwischen 1991 und 1994. Untersucht wurden unter anderem Blutproben von insgesamt 2 330 Frauen und Männer im Alter von 25 bis 64 Jahren. Dabei wurde eine Hypercholesterinämie bei 16,4 % der Frauen und bei 23,2 % der Männer festgestellt. Als Hypercholesterinämie wurde ein Gesamtcholesterinwert im Serum von $> 6,7$ mmol/l (umgerechnet $\sim > 260,9$ mg/dl) definiert.

Die Studie von **Kröger et al.** aus dem Jahr 1999 [52] beobachtete insgesamt 4 206 freiwillige Angestellte der Stadt Düsseldorf zwischen 20 und 70 Jahren über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die hier relevanten Angaben zur Hypercholesterinämie wurden per Fragebogen erhoben, wobei die Teilnehmer – nach Angaben der Autoren der Studie – sehr gut informiert waren, da für Angestellte der Stadt regelmäßig Gesundheitsuntersuchungen angeboten werden. Der Anteil der Frauen mit Hypercholesterinämie in dieser Kohorte betrug 22,3 %, der Anteil der Männer 28,5 %. Als Hypercholesterinämie wurde ein Gesamtcholesterinwert von > 250 mg/dl (umgerechnet $\sim > 6,42$ mmol/l) definiert.

Die populationsbezogene Kohortenstudie **EPIC–Potsdam** (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Prospektive europäische Studie zum Zusammenhang von Ernährung und Krebs) [53] untersuchte zwischen 1994 und 1998 insgesamt 26 954 Teilnehmer von 35 – 65 Jahren aus Potsdam und den umliegenden Gemeinden. Mittels eines Interviews zu Krankheitsgeschichte wurde das Vorliegen einer Hyperlipidämie oder die Behandlung mit Lipidsenkern erfragt und bei 27,9 % der Teilnehmer festgestellt. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie keine Definition der Hyperlipidämie gegeben ist.

Der **BGS98** (Bundes-Gesundheitssurvey 1998) war eine gesundheitsbezogene Befragung und Untersuchung von 7 124 18- bis 79-jährigen Personen einer repräsentativen Stichprobe der Wohnbevölkerung in Deutschland zwischen 1997 und 1999 [54]. Vorrangiges Ziel des Surveys war es, Daten für die Gesundheitsberichterstattung des Bundes und für den Vergleich im europäischen Rahmen zu erhalten. Im Rahmen der Studie wurden von den Teilnehmern Blutproben genommen und in einem Zentrallabor ausgewertet. Dabei konnte bei 34,9 % der Frauen ein Gesamtcholesterinwert ≥ 250 mg/dl (umgerechnet $\sim \geq 6,42$ mmol/l) und bei 9,2 %

der Frauen ein Wert ≥ 300 mg/dl (umgerechnet $\sim \geq 7,70$ mmol/l) festgestellt werden. Bei den Männern zeigten 32,2 % einen Gesamtcholesterinwert ≥ 250 mg/dl (umgerechnet $\sim \geq 6,42$ mmol/l) und 8,3 % einen Wert ≥ 300 mg/dl (umgerechnet $\sim \geq 7,7$ mmol/l).

Als Ergänzung zum BGS98 wurde zwischen 1998 und 1999 zudem der **1. Bayerische Gesundheitssurvey** durchgeführt [55]. Diese Querschnittserhebung verwendete vergleichbare Methoden wie der Bundes-Gesundheitssurvey (Fragebögen, körperliche Untersuchungen, Labordiagnostik und Interviews) und untersuchte die bayerische Allgemeinbevölkerung (924 neue Teilnehmer aus Bayern und 891 aus dem BGS98 im Alter von 18 bis 79 Jahren). Dabei wurde die Prävalenz der Hypercholesterinämie zum einen über die Auswertung der Labordaten bestimmt (28,5 % Gesamtcholesterin > 260 mg/dl [umgerechnet $\sim > 6,68$ mmol/l]), und zum anderen über Selbstauskünfte der Teilnehmer (23,6 %).

Zwischen 1999 bis 2000 wurden mittels Computer-assistierter Telefoninterview Daten zur Gesundheit und zu gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen bei 2 013 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren in bayerischen Privathaushalten erhoben. Um die Repräsentativität und Validität der Daten zu untersuchen, wurde von Meyer *et al.* [56] ein Vergleich mit den entsprechenden Daten des BGS98 durchgeführt. Die Prävalenz der selbstberichteten Hypercholesterinämie in dieser Stichprobe aus zufälligen Telefonnummern betrug 25,1 % und war somit vergleichbar mit dem Anteil von 26,3 %, der für die bayerischen Teilnehmer des BGS98 berichtet wurde.

In der **4E-Registry-Studie** (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events including Physicians' Experience and Evaluation; Wirksamkeitsberechnung und -messung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Ereignissen einschließlich der Erfahrung und Bewertung von Ärzten) [57] wurde der Therapiestatus von 52 848 deutschen Patienten im Alter von 35 bis 65 Jahren mit Hypercholesterinämie zwischen 2001-2002 untersucht. Die Grundlage für das Register stellten die Daten von 4 401 niedergelassenen Kardiologen und Internisten dar. Alle mit Statinen behandelten Patienten wurden eingeschlossen und hinsichtlich ihres Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis nach PROCAM und ihres Therapieerfolgs analysiert. Insgesamt konnten 52,9 % der eingeschlossenen Patienten der Hochrisikokategorie zugeordnet werden, jedoch erreichten lediglich ~ 16 % der mit Statinen behandelten Patienten mit manifestierter Arteriosklerose einen LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl (umgerechnet $\sim < 2,57$ mmol/l).

Szentkiralyi *et al.* publizierten 2013 die Ergebnisse von zwei prospektiven populationsbezogenen Kohortenstudien [58]: Die Dortmund Health Study (**DHS**; Dortmunder Gesundheitsstudie) mit 3 825 Teilnehmern im Alter von 25 bis 75 Jahren und die Study of Health in Pomerania (**SHIP**; Studie zum Gesundheitsstand in Vorpommern) mit 7 008 Teilnehmern im Alter von 20 bis 75 Jahren, die zwischen 1997 und 2001 (SHIP) bzw. 2003 und 2004 (DHS) durchgeführt wurde. Im Rahmen der Baseline-Erhebungen wurden Blutproben von den Teilnehmern genommen und die Prävalenz der Hypercholesterinämie, definiert als Gesamtcholesterin > 240 mg/dl (umgerechnet $\sim > 6,16$ mmol/l), bestimmt. In der DHS wurde eine Prävalenz von 37,2 % und in der SHIP von 38,1 % ermittelt.

Die Studie **DETECT** (Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; Risikobewertung für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen: Ziele und Ergebnisse zur Behandlungscompliance) untersuchte zwischen 2003 und 2004 Daten einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung aus 3 188 Praxen niedergelassener Hausärzte und Internisten in Deutschland. Insgesamt wurden in DETECT 55 518 Patienten eingeschlossen. Für die hier dargestellte Analyse [59] wurde jedoch eine Subgruppe von 6 815 Patienten zwischen 20 und 79 Jahren verwendet, für die sowohl ein umfangreiches Laborprofil mit Fokus auf kardiovaskuläre Risikofaktoren erstellt, als auch der Framingham Risk Score berechnet wurde. In die präsentierte Prävalenz der Dyslipidämie von 54,3 % flossen neben der Diagnose durch einen Arzt auch die Einnahme von lipidsenkenden Arzneimitteln, die Überschreitung der LDL-C-Zielwerte sowie Eigenaussagen durch Patienten ein. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie keine Definition der Dyslipidämie gegeben ist.

Bei der **GEMCAS**-Studie (German Metabolic and Cardiovascular Risk Project; Studie zum Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland) [60] handelte es sich um eine bundesweite Querschnittsstudie aus dem Jahr 2005 mit 35 869 Patienten im Alter von 18 bis 99 Jahren in der hausärztlichen Versorgung. Grundlage bildeten die Daten von Patienten, die aus jedwedem Grund teilnehmende niedergelassene Allgemeinärzte und Internisten im Erhebungszeitraum aufsuchten. Die Bestimmung der Dyslipidämie-Prävalenz beruhte auf einer Blutprobe, wobei als Schwellenwerte für Gesamtcholesterin > 190 mg/dl (umgerechnet $\sim > 4,88$ mmol/l) und für LDL-C > 115 mg/dl (umgerechnet $\sim > 2,95$ mmol/l) definiert waren. Für Patienten mit einer vorhandenen kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes mellitus Typ 2 wurden Schwellenwerte für Gesamtcholesterin von > 175 mg/dl (umgerechnet $\sim > 4,49$ mmol/l) und für LDL-C von > 100 mg/dl (umgerechnet $\sim > 2,57$ mmol/l) verwendet. Insgesamt berichtet diese Studie eine Prävalenz der Dyslipidämie von 76,4 %.

Die **GHS** (Gutenberg Heart Study, Gutenberg-Gesundheitsstudie) war eine gemeindebasierte, prospektive Kohortenstudie aus der Rhein-Main-Region [61]. Untersucht wurden 5 000 Personen zwischen 35 und 74 Jahren aus einer Zufallsziehung aus Melderegistern im Zeitraum von 2007 bis 2008. Die Eingangsuntersuchung umfasste sowohl eine Blutentnahme als auch die Verwendung von Fragebögen in einem Interview. Dyslipidämie wurde hierbei entweder als ein LDL/HDL-Ratio $> 3,5$ definiert oder aufgrund einer bereits vorliegenden selbstberichteten Diagnose einer Dyslipidämie durch einen Arzt erfasst. Die Prävalenz der Dyslipidämie in dieser Studie betrug 29,3 %.

Die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) war eine Kombination aus Quer- und Längsschnitterhebung und untersuchte in der ersten Erhebungswelle (**DEGS1**) zwischen 2008 und 2011 insgesamt 8 152 Teilnehmer im Alter von 18 bis 79 Jahren, wobei 4 193 Teilnehmer neu aus einer Zufallsstichprobe rekrutiert wurden und 3 959 Teilnehmer bereits am BGS98 teilgenommen hatten [62]. Die Studie beinhaltete sowohl Befragungen als auch eine Blutentnahme. Eine Dyslipidämie wurde entweder als ein Gesamtcholesterinwert von ≥ 190 mg/dl (umgerechnet $\sim \geq 4,88$ mmol/l) definiert oder aufgrund einer bereits vorliegenden selbstberichteten Diagnose einer Dyslipidämie durch einen Arzt erfasst. Für insgesamt 7 013

Teilnehmer lagen sowohl Laborwerte als auch durch Befragung erhobene Daten vor. Innerhalb dieser Gruppe wurde eine Prävalenz der Dyslipidämie von 65,1 % berichtet, wobei lediglich 27,6 % eine Diagnose aufwiesen und die Dyslipidämie demnach bei 37,5 % der Teilnehmer vor der Studie unbekannt war.

Die populationsbezogene Kohortenstudie **STAAB** (Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression; Charakteristik, Verlauf und Faktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz Stufe A-B) [63] untersuchte zwischen 2013 und 2015 insgesamt 1 379 Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen im Alter von 30 bis 79 Jahren aus der Allgemeinbevölkerung von Würzburg und Umgebung. Im Rahmen der Eingangsuntersuchung wurde den Teilnehmern unter anderem eine Blutprobe entnommen. Dyslipidämie wurde als LDL-C > 115 mg/dl (umgerechnet ~ > 2,95 mmol/l) (> 110 mg/dl [umgerechnet ~ > 2,83 mmol/l] bei Diabetikern oder Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) definiert. Die Studie gab eine Prävalenz der Dyslipidämie von 57,6 % an.

Die Querschnittsstudie **BASEII** (Berlin Aging Study II) [64] untersucht die Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen in insgesamt 2 151 Personen. Die Studie unterscheidet dabei zwei Kohorten: Ältere Personen (n = 1 657) mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren und jüngere Personen (n = 494) mit einem Durchschnittsalter von 29 Jahren. Die Erhebung fand zwischen 2009 und 2015 statt [65]. Der Nachweis des Vorhandenseins einer Fettstoffwechselstörung erfolgte mittels einer Laboruntersuchung. Dabei wurden folgende Definitionen verwendet:

- Hypercholesterinämie: Gesamtcholesterin $\geq 5,2$ mmol/l (200 mg/dl)
- Hypertriglyceridämie: Triglyzeride $\geq 2,28$ mmol/l (200 mg/dl)
- Kombinierte Hyperlipoproteinämie: Gesamtcholesterin $\geq 5,2$ mmol/l (200 mg/dl) und Triglyzeride $\geq 2,28$ mmol/l (200 mg/dl)
- Geringes HDL-Cholesterin: HDL-Cholesterin < 1,0 mmol/l (umgerechnet 38,7 mg/dl) für Männer oder < 1,3 mmol/l (umgerechnet 50 mg/dl) für Frauen
- Hyperlipoproteinämie(a): Lipoprotein(a) ≥ 50 mg/dl (umgerechnet 1,785 μ mol/l)

Insgesamt wurde eine Hyperlipidämie in 76,0 % der älteren Personen und in 40,6 % der jüngeren Personen festgestellt. Dabei war die häufigste Diagnose die Hypercholesterinämie mit 64,0 % für ältere Personen (23,7 % für jüngere Personen), gefolgt von der Hyperlipoproteinämie(a) mit 18,3 % (7,9 %), einem geringen HDL-Cholesterin mit 11,0 % (13,0 %), der Hypertriglyceridämie mit 6,8 % (3,5 %) und der kombinierten Hyperlipoproteinämie mit 4,6 % (2,6 %).

Dippel et al. publizierten 2017 eine IMS Health Analyse der Patientendaten von 2 192 533 erwachsenen Patienten im Zeitraum von 2014 bis 2015 [66]. Die Daten stammen von insgesamt 1 205 Praxen mit 1 505 Allgemeinmedizinern, praktischen Ärzten und Internisten. Ziel der Studie war die Bestimmung der Prävalenz von kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit

Hypercholesterinämie, die die LDL-C-Zielwerte trotz maximaler lipidsenkender Therapie nicht erreichten. Daher wurden nur Patienten mit einer gesicherten Diagnose einer koronaren Herzkrankheit innerhalb der zurückliegenden 5 Jahre bzw. ein dokumentiertes kardiovaskuläres Ereignis sowie mindestens eine Statin-Hochdosisverordnung im Beobachtungszeitraum eingeschlossen. 9,1 % der Patienten wiesen eine gesicherte Diagnose der Hypercholesterinämie auf. Von diesen Patienten befanden sich 54,9 % in der Therapie aufgrund einer Hypercholesterinämie ohne kardiovaskuläres Ereignis und ohne Risikoäquivalent und 45,1 % aufgrund einer Hypercholesterinämie und eines kardiovaskulären Ereignisses und/oder Risikoäquivalents. Einen LDL-C-Zielwert von 100 mg/dl (umgerechnet ~ 2,57 mmol/l) erreichten 1,4 % der Primärpräventionspatienten und einen LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl (umgerechnet ~ 1.80 mmol/l) erreichten 4,3 % der Sekundärpräventionspatienten.

Tabelle 3-5: Prävalenz der Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie in Deutschland

Quelle	Erhebungszeitraum	Population (Anzahl, Alter)	Art der Datenerhebung	Prävalenz	Inzidenz
MONICA [51]	1991 – 1994	n = 2 330 25 – 64 Jahre	Laborwerte	Hypercholesterinämie (> 6,7 mmol/l; umgerechnet ~ > 260,9 mg/dl*): Frauen: 16,4 % Männer: 23,2 %	k. A.
Kröger et al. , 1999 [52]	5 Jahre, keine weiteren Angaben	n = 4 206 20 – 70 Jahre	Fragebogen	Gesamtcholesterin (> 250 mg/dl; (umgerechnet ~ > 6,42 mmol/l*): Frauen: 22,3 % Männer: 28,5 %	k. A.
EPIC–Potsdam [53]	1994 – 1998	n = 26 954 35 – 65 Jahre	Fragebogen	Selbstberichtete Hyperlipidämie oder Behandlung mit Lipidsenkern: 27,9 %	k. A.
BGS98 [67]	1997 – 1999	n = 7 124 18 – 79 Jahre	Laborwerte	Hypercholesterinämie: (≥ 250 mg/dl; umgerechnet ~ ≥ 6,42 mmol/l*) Frauen: 34,9 % Männer: 32,2 %	k. A.

Quelle	Erhebungszeitraum	Population (Anzahl, Alter)	Art der Datenerhebung	Prävalenz	Inzidenz
				bzw. (≥ 300 mg/dl; umgerechnet $\sim \geq 7,70$ mmol/l*) Frauen: 9,2 % Männer: 8,3 %	
1. Bayerischer Gesundheits-survey [55]	1998 – 1999	Fragebogen n = 1 815 Labordaten n = 877 Keine Angaben zum Alter	Fragebogen und Laborwerte	Erhöhtes Cholesterin (Eigenaussage): 23,6 % Hypercholesterinämie (TC > 260 mg/dl; umgerechnet $\sim > 6,68$ mmol/l*): 28,5 %	k. A.
Meyer et al., 2002 [56]	1999 – 2000	n = 2 013 18 – 79 Jahre	Computer-assistiertes Telefoninterview	Hypercholesterinämie: 25,1 %	k. A.
4E-Registry [57]	2001 – 2002	n = 52 848 35 – 65 Jahre	Auswertung von Patientendaten	Patienten mit hohem Risiko: 52,9 %	k. A.
SHIP und DHS [58]	SHIP 1997 – 2001 DHS 2003 – 2004	SHIP n = 7 008 20 – 75 Jahre DHS n = 3 825 25 – 75 Jahre	Laborwerte	Hypercholesterinämie (> 240 mg/dl; umgerechnet $\sim > 6,16$ mmol/l*): SHIP: 38,1 % DHS: 37,2 %	k. A.
DETECT [59]	2003 – 2004	n = 6 815 20 – 79 Jahre	Laborwerte, Selbstangaben und ärztliche Diagnosen	Dyslipidämie: 54,3 %	k. A.
GEMCAS [60]	2005	n = 35 869 18 – 99 Jahre	Laborwerte	Dyslipidämie (TC > 190 mg/dl; umgerechnet $\sim > 4,88$ mmol/l* und LDL-C > 115mg/dl;	k. A.

Quelle	Erhebungszeitraum	Population (Anzahl, Alter)	Art der Datenerhebung	Prävalenz	Inzidenz
				umgerechnet ~ > 2,95 mmol/l*): 76,4 %	
GHS [61]	2007 – 2008	n = 5 000 35 – 74 Jahre	Interview, Laborwerte	Dyslipidämie (Diagnose oder LDL/HDL- Ratio > 3.5): 29,3 %	k. A.
DEGS1 [62]	2008 – 2011	n = 7 013 18 – 79 Jahre	Fragebogen und Laborwerte	Dyslipidämie (≥ 190 mg/dl; umgerechnet ~ ≥ 4,88 mmol/l*) Gesamt: 65,1 % Diagnose: 27,6 % Ohne Diagnose: 37,5 %	k. A.
STAAB [63]	2013 – 2015	n = 1 379 30 – 79 Jahre	Laborwerte	Hyperlipidämie (LDL > 115 mg/dl; umgerechnet ~ > 2,95 mmol/l*): 57,6 %	k. A.
Dippel et al., 2017 [66]	2014 – 2015	n = 2 192 533 > 18 Jahren	Auswertung von Patientendaten	Hyper- cholesterinämie (gemäß AWG der PCSK9i): 8,9 %	k. A.
BASEII [64]	2009 – 2015	n = 1 657 ⊗ 69 Jahre n = 494 ⊗ 29 Jahre	Laborwerte	Hyper- cholesterinämie (Gesamtcholesterin ≥ 5,2 mmol/l [200 mg/dl]): Alt: 64,0 % Jung: 23,7 % Hyper- triglyceridämie (Triglyzeride ≥ 2,28 mmol/l [200 mg/dl]):	k. A.

Quelle	Erhebungszeitraum	Population (Anzahl, Alter)	Art der Datenerhebung	Prävalenz	Inzidenz
				<p>Alt: 6,8 % Jung: 3,5 %</p> <p>Kombinierte Hyperlipoproteinämie (Gesamtcholesterin $\geq 5,2$ mmol/l [200 mg/dl] und Triglyzeride $\geq 2,28$ mmol/l [200 mg/dl]): Alt: 4,6 % Jung: 2,6 %</p> <p>Geringes HDL-Cholesterin (HDL-Cholesterin $< 1,0$ mmol/l; umgerechnet 38,7 mg/dl* für Männer oder $< 1,3$ mmol/l; umgerechnet 50 mg/dl* für Frauen): Alt: 11,0 % Jung: 13,0 %</p> <p>Hyperlipoproteinämie(a): (Lipoprotein(a) ≥ 50 mg/dl; umgerechnet 1,785 $\mu\text{mol/l}$*): Alt: 18,3 % Jung: 7,9 %</p>	

* Die Angaben aus den Publikationen wurden in mg/dl bzw. mmol/l oder $\mu\text{mol/l}$ umgerechnet.

AWG = Anwendungsgebiet; BGS98 = Bundes-Gesundheitssurvey 1998; DEGS = Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; DETECT = Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (Risikobewertung für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen: Ziele und

Quelle	Erhebungszeitraum	Population (Anzahl, Alter)	Art der Datenerhebung	Prävalenz	Inzidenz
Ergebnisse zur Behandlungcompliance); DHS = Dortmund Health Study (Dortmunder Gesundheitsstudie); EPIC = European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Prospektive europäische Studie zum Zusammenhang von Ernährung und Krebs); GEMCAS = German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (Studie zum Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland); GHS = Gutenberg Heart Study (Gutenberg-Gesundheitsstudie); HDL = High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte); k. A. = keine Angaben; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); MONICA = MONitoring of Trends and Determinants of CARdiovascular Disease (Beobachtung von Trends und Bestimmungsfaktoren kardiovaskulärer Erkrankung); SHIP = Study of Health in Pomerania (Studie zum Gesundheitsstand in Vorpommern); TC = Total Cholesterin (Gesamtcholesterin); STAAB = Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression (Charakteristik, Verlauf und Faktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz Stufe A-B); 4E-Registry-Studie = Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events including Physicians' Experience and Evaluation (Wirksamkeitsberechnung und -messung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Ereignissen einschließlich der Erfahrung und Bewertung von Ärzten)					

Wie bei der Beschreibung der Studien sowie in Tabelle 3-5 deutlich wird, zeichnet sich in Hinblick auf die verfügbaren Daten zur Prävalenz der Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie in Deutschland ein heterogenes Bild. Da die Erhebungszeiträume zum Teil mehr als 20 Jahre auseinander liegen, variieren folglich auch die Methoden und Instrumente zur Datenerhebung sowie die Diagnosekriterien und Grenzwerte erheblich. Die betrachteten Kohorten unterscheiden sich zudem hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie zum Teil auch in Bezug auf Erwerbstätigkeit oder Vorerkrankungen. Die Prävalenz an sich beruhte ebenfalls auf einer breiten Spanne möglicher Erhebungsmethoden einschließlich Selbstauskunft der Studienteilnehmer, Labordiagnostik mittels Blutproben oder Auswertung anderer Patientendaten. Zudem präsentieren die unterschiedlichen Studien zum Teil Daten zu verschiedenen Formen der Dyslipidämie: So berichten einige Studien Dyslipidämie, andere Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie. Zum Teil wird jedoch der gleiche Parameter (häufig Gesamtcholesterin) zur Feststellung sowohl der Dyslipidämie als auch der Hypercholesterinämie herangezogen. Es bleibt fraglich, ob über die Erhebung einzelner Blutfettwerte alle Formen der gemischten Dyslipidämie erfasst werden können. Auch die Risikoklassifikationen sowie die Schwellenwerte für therapeutische Therapieentscheidungen haben im Laufe der letzten 30 Jahren mehrere Veränderungen erfahren.

Aus den genannten Gründen wird für die Herleitung der Prävalenz auf die Publikation von **Dippel et al.** [66] abgestellt, da diese Veröffentlichung kommerziell genutzter Patienten- und Verordnungsdaten von IMS Health den aktuellsten Datenstand (bis 2015) sowie die größte Kohorte (mehr als 2 Millionen Patienten) aufweist. Zudem entsprechen sowohl die Forschungsfrage als auch die Einschlusskriterien der Teilpopulation A. Das AWG der PCSK9i entspricht dem AWG von Bempedoinsäure. Für diese Teilpopulation ist der G-BA in seinen bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den PCSK9i der Herleitung der GKV-Patienten gefolgt, die auf dem Datensatz von Dippel et al. beruhen [68-71]. In Tabelle 3-6 sind die Ergebnisse der Berechnung der erwachsenen GKV-Patienten mit primärer

Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, dargestellt.

Tabelle 3-6: Herleitung der GKV-Patienten in der Teilpopulation A gemäß Dippel *et al.*, 2017

Patientenpopulation	Hochrechnung auf GKV-Population
GKV-Patienten vom 1. Mai 2014 bis 30. April 2015	63 583 457
mit gesicherter Hypercholesterinämie-Diagnose (E78)	5 791 909
Erwachsene mit Hypercholesterinämie gemäß Anwendungsgebieten der PCSK9i (*)	5 660 365
von (*): mit Hypercholesterinämie und kardiovaskulärem Ereignis und/oder Risikoäquivalent	2 553 624
davon: mit Statin-Hochdosistherapie	216 721
davon: mit LDL-C > 70 mg/dl	193 577
von (*): mit Hypercholesterinämie ohne kardiovaskuläres Ereignis und ohne Risikoäquivalent	3 106 741
davon: mit Statin-Hochdosistherapie	105 009
davon: mit LDL-C > 100 mg/dl	75 685
Summe der Patienten (nicht Erreichung der LDL-C-Zielwerte)	269 262
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte); PCSK9i = Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren Die hier präsentierten Zahlen wurde der Publikation von Dippel <i>et al.</i> entnommen [66].	

Die Teilpopulation B und die dazugehörige zVT leitet sich aus der Anlage III, Nr. 35a der AM-RL [25] und der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung für die LDL-Apherese ab [42]. Die Indikation für Evolocumab und/oder zur LDL-Apherese ist nur gegeben, wenn „*grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann*“. Für diese Teilpopulation B – erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse

(außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind – ist die Datenlage auf Basis öffentlich zugänglicher Publikationen beschränkt.

Die Herleitung der Prävalenz für diese Teilpopulation kann ersatzweise auf Basis der aktuellen Qualitätsberichte der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Informationen zur Anzahl der jährlich durchgeführten LDL-Apheresen und auf Basis von Versorgungsdaten der PCSK9i durchgeführt werden. Diese Quellen erfassen allerdings nicht alle GKV-Patienten, die in die Teilpopulation B fallen, da nicht zwingend alle Patienten eine Therapie mit einem PCSK9i oder eine LDL-Apherese erhalten, die diese benötigen. Es muss somit von einer Unterschätzung ausgegangen werden.

Patienten, die eine LDL-Apherese erhalten

Die Anzahl jährlich durchgeführter (und die Anzahl aller beantragten) LDL-Apheresen lässt sich dem jeweils aktuellen Qualitätsbericht der KBV entnehmen. Dort findet eine Aufschlüsselung nach den verschiedenen Subindikationen analog zur Richtlinie für die vertragsärztliche Versorgung statt, sodass diejenigen Patienten, die über zwölf Monate mit einer maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen konnten, d. h. für die eine orale medikamentöse Therapie ausgeschöpft ist, identifiziert werden können. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Entwicklung des Durchführungsvolumens der LDL-Apheresen über die letzten vier Jahre werden im Folgenden die Jahre 2015 bis 2018 aufgeführt (Tabelle 3-7) [72-75]. Aktuelle Zahlen für das Jahr 2019 liegen noch nicht vor, da sich der KBV-Qualitätsbericht jeweils auf das Vorjahr bezieht und der aktuelle Bericht das Jahr 2018 als Berichtsjahr enthält. Für das Jahr 2018 sind laut KBV-Qualitätsbericht demnach bei schwerer Hypercholesterinämie und bei isolierter LP(a)-Erhöhung insgesamt 3 640 LDL-Apheresen durchgeführt worden.

Tabelle 3-7: Anträge zur Durchführung einer LDL-Apherese in den Jahren 2015 bis 2018

	2015	2016	Veränderung von 2015 auf 2016	2017	Veränderung von 2016 auf 2017	2018	Veränderung von 2017 auf 2018
Gesamtanzahl angenommener Anträge							
Angenommene Anträge zur LDL-Apherese bei schwerer Hypercholesterinämie und isolierter Lp(a)-Erhöhung insgesamt ¹	2 900	3 168	9,24 %	3 433	8,36 %	3 640	6,03 %
Anträge zur LDL-Apherese bei schwerer Hypercholesterinämie							
Angenommene Anträge zur LDL-Apherese bei schwerer Hypercholesterinämie	1 597	1 700	6,45 %	1 538	-9,53 %	1 477	-3,97 %
Anzahl Erstanträge	261	223	-14,56 %	252	13,00 %	240	-4,76 %

	2015	2016	Veränderung von 2015 auf 2016	2017	Veränderung von 2016 auf 2017	2018	Veränderung von 2017 auf 2018
- davon angenommen	172	148	-13,95 %	153	3,38 %	144	-5,88 %
- davon abgelehnt	89	75	-15,73 %	99	32,00 %	96	-3,03 %
Anzahl Folgeanträge	1 436	1 564	8,91 %	1 415	-9,53 %	1 358	-4,03 %
- davon angenommen	1 425	1 552	8,91 %	1 385	-10,76 %	1 333	-3,75 %
- davon abgelehnt	11	12	9,09 %	30	150,00 %	25	-16,67 %
Anträge zur LDL-Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung							
Angenommene Anträge zur LDL-Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	1 303	1 468	12,66 %	1 895	29,09 %	2 163	14,14 %
Anzahl Erstanträge	445	535	20,22 %	724	35,33 %	522	-27,90 %
- davon angenommen	317	412	29,97 %	551	33,74 %	381	-30,85 %
- davon abgelehnt	128	123	-3,91 %	173	40,65 %	141	-18,50 %
Anzahl Folgeanträge	997	1 077	8,02 %	1 370	27,21 %	1 816	32,55 %
- davon angenommen	986	1 056	7,10 %	1 344	27,27 %	1 782	32,59 %
- davon abgelehnt	11	21	90,91 %	26	23,81 %	34	30,77 %
¹ Die Gesamtanzahl der angenommenen Anträge zur LDL-Apherese bei schwerer Hypercholesterinämie und isolierter Lp(a)-Erhöhung setzt sich aus der jeweiligen Anzahl der angenommenen Erstanträge und Folgeanträge zusammen. LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); Lp(a) = Lipoprotein a							

Die Gesamtanzahl der durchgeführten Apheresen setzt sich zusammen aus der Anzahl der angenommenen Neuanträge und der Anzahl der angenommenen Folgeanträge. Diese kann hierbei als Prävalenz betrachtet werden. Zur besseren Übersicht werden in Tabelle 3-8 diese Werte noch einmal gesondert dargestellt.

Tabelle 3-8: Prävalenz der schweren Hypercholesterinämie mit ausgeschöpfter oraler medikamentöser Therapie auf Basis genehmigter LDL-Apheresen

KBV-Bericht (Berichtsjahr ist jeweils das Vorjahr)	Anzahl der angenommenen Neu- und Folgeanträge wegen schwerer Hypercholesterinämie ¹	Veränderung in % gegenüber Vorjahr	Quelle
2018	3 640	+ 6,03 %	[75]
2017	3 433	+ 8,36 %	[74]
2016	3 168	+ 9,24 %	[73]
2015*	2 900	+ 19,50 %	[72]

¹ Einschließlich angenommene Anträge zur LDL-Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

* Um die Veränderung in % gegenüber dem Vorjahr zu berechnen, werden die Zahlen der angenommenen Neu- und Folgeanträge aufgrund von schwerer Hypercholesterinämie aus dem Jahr 2014 verwendet (2 426 Anträge in 2014)

KBV = Kassenärztliche Bundesvereinigung; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); Lp(a) = Lipoprotein a

Bei der Interpretation dieser Zahlen sind zwei Besonderheiten zu beachten:

Erstens führt die Betrachtung der Apherese-Zahlen allein wahrscheinlich zu einer deutlichen Unterschätzung der Patientenzahlen, da davon auszugehen ist, dass es eine hohe Anzahl Patienten mit Hypercholesterinämie gibt, für die eine orale medikamentöse Therapie ausgeschöpft ist und die dennoch keine LDL-Apherese erhalten. Dies können einerseits Patienten mit Hypercholesterinämie sein, für die eine orale medikamentöse Therapie ausgeschöpft ist und die bisher keine Indikation für eine LDL-Apherese, aber schon eine Therapie mit einem PCSK9i erhalten haben. Andererseits ist von einer hohen Anzahl diagnostizierter Patienten auszugehen, die aus verschiedenen Gründen keine LDL-Apherese erhalten (persönliche oder regulatorische Gründe) [43]. Außerdem benötigt der behandelnde Arzt eine Genehmigung zur Durchführung von LDL-Apheresen, zum 31.12.2018 besaßen diese laut Qualitätsbericht der KBV nur 1 226 Ärzte in Deutschland [75].

Der zweite Grund für die Annahme einer Unterschätzung der Prävalenz bei ausschließlicher Betrachtung der Apherese-Zahlen ist die in der Summe stete Verordnungszunahme der PCSK9i, die ebenfalls für die (heterozygot familiäre und nicht-familiäre) Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie zugelassen sind und die aufgrund einer Verordnungseinschränkung, analog zu LDL-Apheresen, nur inzidiert sein können 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.*“[25]

Die Zunahme der Verordnungen von PCSK9i liefert also einen Erklärungsansatz für den leichten Rückgang des prozentualen Anstiegs durchgeführter LDL-Apheresen bei schwerer Hypercholesterinämie in den Jahren 2017 und 2018, da bei Erreichen der LDL-C-Zielwerte mit einer PCSK9i-Therapie für diese Patienten keine Indikation für eine LDL-Apherese mehr vorlag. Daher ist für die Herleitung der Teilpopulation B neben der Anzahl der Patienten mit LDL-Apherese auch die Anzahl der mit PCSK9i behandelten Patienten zu berücksichtigen.

Patienten, die PCSK9i erhalten

Tabelle 3-9 gibt dazu auf Basis von Daten der IMS PharmaScope® RX einen Überblick, wie viele Patienten in den Jahren 2016 bis einschließlich 2019 mit den PCSK9i Alirocumab bzw. Evolocumab behandelt worden sind. Grundlage dieser Berechnung ist die Anzahl verordneter und durch GKV-Patienten in Apotheken eingelöster Packungen in den jeweils verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen auf Quartalsebene für die Jahre 2016 bis 2019. Die Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [76].

Tabelle 3-9: Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2019 eine Behandlung mit Alirocumab oder Evolocumab erhalten haben

Jahr	Spanne ^a	PCSK9i		Gesamt
		Evolocumab	Alirocumab	
2019 ^b	Untere Spanne	8 276	3 229	11 505
	Obere Spanne	8 360	4 971	13 331
2018	Untere Spanne	4 398	3 904	8 302
	Obere Spanne	4 439	5 968	10 407
2017	Untere Spanne	2 569	2 420	4 989
	Obere Spanne	2 571	3 570	6 141
2016	Untere Spanne	960	1 284	2 244
	Obere Spanne	963	1 832	2 795

^a Die obere Spanne ergibt sich auf Basis der DDD [77]. Die untere Spanne ergibt sich auf Basis der empfohlenen Dosierung in der Fachinformation von Alirocumab und Evolocumab [78; 79].

^b Die hergeleiteten Patientenzahlen von Alirocumab beziehen sich nur auf einen Zeitraum von 01.01.2019 – 31.08.2019. Es ist mit einer Unterschätzung zu rechnen, da eine sofort erfolgte Umstellung aller bis dahin mit Alirocumab behandelten Patienten auf Evolocumab oder eine LDL-Apherese unwahrscheinlich ist.

DDD = Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis); LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); PCSK9i = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren

Die Anzahl der Patienten, die mit Evolocumab behandelt worden sind, ist von 960 – 963 Patienten im Jahre 2016 auf 8 276 – 8 360 Patienten im Jahre 2019 angestiegen und hat sich damit mehr als verachtfacht. Die Anzahl der Patienten, die mit Alirocumab behandelt worden sind, ist im selben Zeitraum von 1 284 – 1 832 auf zwischenzeitlich 3 904 – 5 968 im Jahre 2018 gestiegen, und dann auf 3 229 – 4 971 Patienten zurückgegangen. Dieser Rückgang ist augenscheinlich darauf zurückzuführen, dass der Wirkstoff in der zweiten Jahreshälfte 2019 außer Vertrieb genommen worden ist, unter der Annahme, dass vorhandene Bestände in Krankenhäusern, Großhandel und Apotheken noch an Patienten ausgegeben wurden. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten auf Evolocumab bzw. eine LDL-Apherese umgestellt werden. Aufgrund des kontinuierlichen Anstiegs der letzten Jahre ist davon auszugehen, dass die Gesamtsumme aller Patienten, die mit PCSK9i behandelt werden sowie Patienten, die eine LDL-Apherese erhalten, sich erhöhen wird.

Die Umstellung aller bis dahin mit Alirocumab behandelten Patienten auf Evolocumab oder eine LDL-Apherese muss durch Ärzte koordiniert werden. Dafür müssen die Auflagen gemäß der AM-RL Anlage III weiterhin als erfüllt gelten bzw. ein neuer Antrag muss gestellt werden. Deswegen muss für 2019 aufgrund der Außervertriebnahme von Alirocumab mit einer Unterschätzung der Patientenzahlen gerechnet werden, da eine sofort erfolgte Umstellung unwahrscheinlich ist.

Trotz der Friktionen, ist die Zahl der Patienten, die mit einem PCSK9i behandelt worden sind, in der Summe von 2 244 – 2 795 im Jahre 2016 auf 11 505 – 13 331 im Jahre 2019 gestiegen, was in etwa einer Verfünffachung entspricht und dem 8–9fachen der in den Nutzenbewertungen zu PCSK9i geschätzten Anzahl der Patienten mit Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Zu diesem Zeitpunkt ging der G-BA von 1 500 Patienten in dieser Indikation aus [68-71].

Inzidenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland

Zur Inzidenz hingegen konnten keine publizierten Daten identifiziert werden. Da es sich bei den hier relevanten Dyslipidämien jedoch um chronische Erkrankungen handelt, die eine dauerhafte Behandlung erfordern, sind Inzidenzraten lediglich von nachrangiger Relevanz und werden nicht betrachtet.

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

Die systematische Literaturrecherche hat aufgezeigt, dass die Datenlage zu Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämien sehr heterogen ist. Eine wesentliche Änderung der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren kann somit nur schwer

abgeschätzt werden. Zwar führt die demographische Entwicklung zu einer Überalterung der Gesellschaft und folglich zu einer erhöhten Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen, jedoch hat sich in den letzten 20 Jahren der Lebensstil der Bevölkerung hin zu einer bewussteren und gesünderen Lebensweise gewandelt. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, besteht ein großer therapeutischer Bedarf für Patienten mit einem hohen und sehr hohen kardiovaskulären Risiko, da die Patienten in der Teilpopulation A zu 80 % ihre LDL-C-Zielwerte trotz Behandlung mit maximal-tolerierten Statinen und weiteren oralen Lipidsenkern wie Ezetimib nicht erreichen [26-29]. Durch die Deckung des therapeutischen Bedarfs mit Bempedoinsäure wird somit der Anteil der Patienten in der Teilpopulation A größer werden, da eine Therapie mit einem PCSK9i oder einer LDL-Apherese (Teilpopulation B) erst sehr viel später indiziert sein kann. Die dargestellten Daten zur Prävalenz der Teilpopulation B zeigen auf, dass in den letzten Jahren die Anzahl der verordneten PCSK9i sehr stark zugenommen hat, da weitere Therapieoptionen fehlten.

Das jeweilige Ausmaß der Entwicklung lässt sich jedoch nicht quantifizieren, sodass an dieser Stelle keine validen Aussagen zur Veränderung der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie in den nächsten 5 Jahren getroffen werden können.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: 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)
Bempedoinsäure	Teilpopulation A: 298 581 Teilpopulation B: 17 250 – 19 330	Teilpopulation A: 262 154 Teilpopulation B: 15 145 – 16 971
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 Teilpopulation A

Basis der Herleitung der Teilpopulation A ist die Publikation von Dippel *et al.* [66], welche die Anzahl von kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit Hypercholesterinämie, die die LDL-C-Zielwerte trotz maximaler lipidsenkender Therapie nicht erreichten, in Deutschland auf Basis von Patientendaten berechnet. Die Publikation gibt zwar die jeweiligen Prozentwerte zur Herleitung der Teilpopulation an, verwendet jedoch Bevölkerungszahlen sowie den Anteil an GKV-Versicherten aus dem Jahr 2015. Für die Herleitung der GKV-Patienten in der Teilpopulation A werden daher aktuelle Zahlen für die Gesamtbevölkerung in Deutschland, für den Anteil an Erwachsenen und für den Anteil an GKV-Versicherten verwendet und mit den prozentualen Anteilen gemäß Dippel *et al.* dem derzeitigen Stand in Deutschland angepasst. Die nachfolgend verwendeten Prozentwerte wurden auf eine Nachkommastelle gerundet, Patientenzahlen wurden auf eine volle Zahl aufgerundet.

Im Jahr 2019 lebten laut statistischem Bundesamt 83 166 711 Menschen in Deutschland [80]. Davon waren gemäß Bundesministerium für Gesundheit 73 052 555 Menschen gesetzlich krankenversichert [81], was 87,8 % entspricht. Der Anteil an Erwachsenen betrug 2019 laut statistischem Bundesamt 84,0 % [82]. Unter der Annahme, dass der Anteil der GKV-Versicherten unter 18 Jahren dem Anteil dieser Altersgruppe an der Gesamtpopulation von 84 % entspricht, wurden den nachfolgenden Berechnungen 61 364 147 gesetzlich krankenversicherte Erwachsene zugrunde gelegt.

In Tabelle 3-11 ist die vollständige Herleitung der GKV-Patienten in der Teilpopulation A dargestellt. Die Herkunft der Prozentwerte für die Anteile der Erwachsenen und der GKV-

Versicherten wurde dargestellt, die weiteren prozentualen Anteile wurden der Publikation von Dippel *et al.* entnommen und basieren auf einer Analyse von IMS Health [66].

Zunächst wurde die Größenordnung relevanter Teilpopulationen mit Hypercholesterinämie in der Primär- und Sekundärprävention abgeschätzt. Dazu wurden aus 1 205 Praxen mit 1 505 Allgemeinmedizinern, praktischen Ärzten und Internisten, die im Zeitraum vom 1. Mai 2014 bis 30. April 2015 in der Praxissoftware dokumentierten 2 192 533 Patienten herangezogen. Aus dieser Stichprobe wurden die GKV-Versicherten im Alter von mindestens 18 Jahren und folgenden weiteren Einschlusskriterien ausgewählt:

- Hypercholesterinämie-Diagnose gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions-10-Codes (ICD; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitszustände) E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.8 oder E78.9
- Gesicherte Diagnose der koronaren Herzkrankheit innerhalb der zurückliegenden 5 Jahre oder ein dokumentiertes kardiovaskuläres Ereignis
- Mindestens eine Statin-Hochdosisverordnung im Beobachtungszeitraum (Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich, Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich oder Simvastatin 80 mg täglich), jeweils in Kombination mit oder ohne weiteren Lipidsenker.

Die Hypercholesterinämie-Diagnosen beschränkten sich auf die Anwendungsgebiete der PCSK9i. Die Auswahl der hochdosierten Statine entsprach der Leitlinie der American Heart Association (AHA) [83]. Als Hochrisiko-Patienten galten Versicherte mit gesicherter KHK-Diagnose, d. h. einem akuten bzw. stummen Myokardinfarkt (I21, I22, I23, I25.2), instabiler Angina pectoris (I20.0), koronaren Revaskularisationsmaßnahmen (Bypass, Dilatation, Stent) oder anderen Formen einer dokumentierten, klinisch relevanten KHK (I20, I24, I25). Dafür gingen Daten ab dem 1. September 2009 in die Analyse ein. Ein hohes Risiko wurde auch für Patienten konstatiert, bei denen ein entsprechendes Risikoäquivalent vorlag. Als Risikoäquivalente galten

- periphere arterielle Verschlusskrankheit (I73.9),
- ischämischer Schlaganfall (I63, I64, G45),
- Niereninsuffizienz/Dialyse (N18, N19, I49) oder
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (E10, E11) in Verbindung mit mindestens zwei weiteren Risikofaktoren wie z. B. Bluthochdruck (I10), Mikro- oder Makroalbuminurie (E10.2, E11.2) oder diabetische Retinopathie (E10.5, E11.5).

Zur Bestimmung der Patienten, die trotz Statin-Hochdosistherapie (mit/ohne andere Lipidsenker) nicht die von den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte erreichten, wurden aus 1 262 Praxen mit 1 562 Allgemeinmedizinern und Internisten die dort vom 1. September 2014 bis 30. August 2015 (Auswahlzeitraum) behandelten 2 602 031 Patienten betrachtet.

Daraus wurden die erwachsenen GKV-Versicherten mit folgenden Einschlusskriterien ausgewählt:

- Hypercholesterinämie-Diagnose, KHK-Diagnose oder dokumentiertes kardiovaskuläres Ereignis
- mindestens ein dokumentierter LDL-C-Wert im Auswahlzeitraum
- eine Verordnung über Lipidsenker innerhalb von 6 Monaten vor der LDL-C-Bestimmung („letzte beobachtete“ Verordnung)
- wenigstens eine weitere Verordnung, die mindestens 12 Monate vor der „letzten beobachteten“ Verordnung stattfand („erste beobachtete“ Verordnung; dazu wird die späteste Verordnung herangezogen, die mindestens 12 Monate vor der „letzten beobachteten“ Verordnung stattfand)
- Medication Possession Rate (MPR, Medikationsverfügbarkeitsrate) von mindestens 80 % im Zeitraum zwischen der „ersten beobachteten“ und der „letzten beobachteten“ Verordnung

Dafür wurden Verordnungen gemäß folgenden Kriterien herangezogen:

- „Statin-Hochdosisverordnungen“ mit oder ohne weitere Lipidsenker oder
- Verordnungen über ein beliebiges Statin in beliebiger Dosis, aufgeschlüsselt in Verordnungen ohne weitere Lipidsenker, in Kombination mit Ezetimib oder mit einem anderen Lipidsenker (außer Ezetimib).

Zur Berechnung der MPR wird der Beobachtungszeitraum zwischen der „ersten beobachteten“ und der „letzten beobachteten“ Verordnung („tatsächliche Therapiedauer“) mit der maximal möglichen Therapiedauer aufgrund der verordneten Packungen („erwartete Therapiedauer“) verglichen. Die „erwartete Therapiedauer“ ist die Anzahl der im Beobachtungszeitraum verordneten Tagesdosen ohne die „letzte beobachtete“ Verordnung.

Da nur für 56,8 % der eingeschlossenen Patienten ein LDL-C-Wert im fraglichen Beobachtungszeitraum (01. Mai 2014 – 30. April 2015) vorlag, wurde der von Dippel *et al.* angegebene Prozentwert der Patienten, die trotz Statin-Hochdosistherapie nicht die von den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte erreichten, mit 1,76 (1/0,568) multipliziert.

Tabelle 3-11: Herleitung der GKV-Patienten in der Teilpopulation A

Patientenpopulation	Prozentsatz	Anzahl Patienten
Gesamtbevölkerung (Stand 2019)	–	83 166 711
GKV-Patienten (Stand 2019)	87,8	73 052 555
Erwachsene GKV-Patienten (Stand 2019)	84,0	61 364 147
mit gesicherter Hypercholesterinämie-Diagnose (E78)	9,1	5 584 138
Erwachsene mit Hypercholesterinämie gemäß Anwendungsgebieten der PCSK9i (*)	8,9	5 461 410
von (*): mit Hypercholesterinämie und kardiovaskulärem Ereignis und/oder Risikoäquivalent	45,1	2 463 096
davon: mit LDL-C > 70 mg/dl	7,6 [#] (4,3×1,76)	187 196
von (*): mit Hypercholesterinämie ohne kardiovaskuläres Ereignis und ohne Risikoäquivalent	54,9	2 998 315
davon: mit LDL-C > 100 mg/dl	2,5 [#] (1,4×1,76)	74 958
Summe der Patienten (nicht Erreichung der LDL-C-Zielwerte)	-	262 154
<p>[#] Da lediglich für 56,8 % der eingeschlossenen Patienten ein LDL-C-Wert im fraglichen Beobachtungszeitraum vorlag, wurde der prozentuale Anteil der Patienten mit LDL-C > 100 mg/dl mit 1,76 (1/0,568) multipliziert [66].</p> <p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte); PCSK9i = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren</p>		

Die Angabe der Anzahl der Patienten in der Teilpopulation A in Tabelle 3-10 beruht auf einer Rückrechnung auf Basis der Anzahl der GKV-Patienten in der Teilpopulation A mit dem Anteil der GKV-Versicherten. Die Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [76].

Herleitung der Teilpopulation B

Die Patientenpopulation B ergibt sich aus der Addition der Patienten, die eine LDL-Apherese erhalten und jenen, die einen der PCSK9i Alirocumab oder Evolocumab erhalten.

Die Anzahl der Patienten, die eine LDL-Apherese aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie oder aufgrund erhöhter Lp(a)-Werte erhalten, lässt sich dem jeweils aktuellen KBV-Qualitätsbericht entnehmen; die Zahlen dazu sind in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 aufgeführt. Für das Jahr 2019 liegen zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch keine Zahlen vor. Zugrunde gelegt wird daher die für 2018 angegebene Anzahl. Demnach haben in 2018 insgesamt 3 640 Patienten eine LDL-Apherese aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie oder aufgrund erhöhter Lp(a)-Werte erhalten.

Für Patienten, die mit den PCSK9i Alirocumab oder Evolocumab behandelt wurden, liegen Zahlen vor, die auf Basis von Daten des IMS PharmaScope® RX berechnet wurden. Grundlage dieser Berechnung ist die Anzahl verordneter und durch GKV-Patienten in Apotheken eingelöster Packungen in den jeweils verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen auf Quartalsebene für die Jahre 2016 bis 2019. Die Berechnung der jeweiligen oberen Spanne erfolgte auf Grundlage der pro Arzneimittel insgesamt verordneten Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis, DDD). Dazu wurden die verschiedenen Wirkstärken (z. B. 75 mg Alirocumab) mit den erhältlichen Packungsgrößen (z. B. 1, 2 oder 6 Spritzen pro Packung) multipliziert, über die Quartale auf eine insgesamt innerhalb eines Jahres verbrauchte Menge in mg aufaddiert und durch die für das jeweils berechnete Arzneimittel durch den im GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse (WIdO) angegebene DDD (multipliziert mit 365, für ein Jahr) dividiert [77]. Für Alirocumab ist eine DDD von 5,4 mg, für Evolocumab von 10 mg im Index der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation aus dem Jahr 2019 vom WIdO angegeben und für die Berechnung zugrunde gelegt worden. Im Arzneiverordnungsreport erfolgt anhand der DDD eine Umrechnung auf die dazugehörigen Patientenzahlen. Die im vorliegenden Modul errechneten Patientenzahlen spiegeln das regelmäßige Vorgehen im Arzneiverordnungsreport wider und sind auch in der mit den im Report angegebenen Zahlen in der Höhe konsistent (bis auf sehr geringe Abweichungen, die wahrscheinlich auf Rundungsdifferenzen, bzw. minimale Unterschiede in den Ausgangsdaten zurückzuführen sind) [84-88]. Zu berücksichtigen ist bei dieser Herangehensweise, dass insbesondere die so errechnete Zahl der mit Alirocumab behandelten Patienten als überschätzt anzusehen ist. Die angegebene DDD von 5,4 mg entspricht der zweiwöchigen Gabe einer 75 mg Spritze ($5,4\text{mg} \cdot 14 \text{Tage} = 75,6\text{mg} / 14 \text{Tage}$). Laut der Fachinformation zu Alirocumab ist bei Patienten, bei denen „[...] eine stärkere LDL-C-Senkung (> 60 %) erforderlich ist [...]“, aber die zweiwöchige Gabe einer 150 mg Spritze indiziert [78]. Eine Berechnung dieser Patienten anhand der 150 mg Spritzen und auf Basis einer DDD, die von einem zweiwöchigen Rhythmus einer 75 mg Spritze ausgeht, führt also annähernd zu einer rechnerischen Verdoppelung der tatsächlichen Patientenzahl. Daher ist die Berechnung von Patientenzahlen auf Basis der DDD aufgrund methodischer Ungenauigkeiten kritisch zu betrachten, da diese aufgrund einer unbekanntenen relativen

Verteilung von Hochdosis- und Niedrigdosis-Patienten in der GKV, mit der tatsächlich durchschnittlich verordneten Arzneimittelmenge pro Patient nicht übereinstimmen muss.

Diese methodische Ungenauigkeit führt dazu, dass eine Spanne der Patienten angegeben werden sollte. Das analoge Vorgehen zum Arzneiverordnungsreport und die Verwendung von DDD als Berechnungsgrundlage bietet eine gute Vergleichbarkeit der Patientenzahlen mit den Patientenzahlen anderer Arzneimittel, weshalb die errechneten Werte als obere Spanne verwendet werden. Die untere Spanne basiert auf den Anwendungshinweisen der Fachinformation. Dafür wird die Anzahl der gegebenen Spritzen innerhalb eines Jahres geteilt durch den angenommenen durchschnittlichen Verbrauch eines Patienten, unter Zugrundelegung des Dosierungsrhythmus der jeweiligen Fachinformation. Für Alirocumab wird die Gabe von 75 mg oder 150 mg alle zwei Wochen (je nach LDL-C-Zielwert) und für Evolocumab die Gabe von 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg alle vier Wochen (klinisch gleichwertig) angegeben [78; 79]. Zu beachten ist, dass auch diese Berechnungsmethode mit einer Unsicherheit behaftet ist, da unterjährige Therapieabbrüche und -aufnahmen keine Berücksichtigung finden.

Insgesamt sind nach diesen Berechnungsmethoden demnach im Jahr 2019 insgesamt 11 505 – 13 331 Patienten mit PCSK9i behandelt worden, von denen 8 276 – 8 360 auf Evolocumab und 3 229 – 4 971 auf Alirocumab entfielen.

Zur Berechnung der GKV-Patienten für die Teilpopulation B werden die jeweiligen Spannen der Patientenanzahl aufaddiert, die eine LDL-Apherese oder einen PCSK9i erhalten haben. Insgesamt ergeben sich, wie in Tabelle 3-12 dargestellt, somit 15 145 – 16 971 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus der Teilpopulation B für das Jahr 2019.

Tabelle 3-12: Herleitung der GKV-Patienten in der Teilpopulation B

	Unterspanne	Oberspanne
Patienten, die in 2019 Alirocumab oder Evolocumab erhalten haben		
Evolocumab	8 276	8 360
Alirocumab	3 229	4 971
Gesamt	11 505	13 331
Patienten, die in 2019 eine LDL-Apherese erhalten haben*		
Bei schwerer Hypercholesterinämie	1 477	1 477
Bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	2 163	2 163
Gesamt	3 640	3 640
Summe der Patienten in der Teilpopulation B	15 145	16 971
* Entsprechen den Zahlen aus 2018, da für 2019 noch keine Zahlen vorliegen GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); Lp(a) = Lipoprotein a		

Laut Dossievorlage ist neben der Angabe der Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Angabe zur Gesamtzahl der Patienten in der Bevölkerung zu machen. Die Angabe der Anzahl der Patienten in der Teilpopulation B in Tabelle 3-10 beruht auf einer Rückrechnung auf Basis der Anzahl der GKV-Patienten in der Teilpopulation B mit dem Anteil der GKV-Versicherten.

Die Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [76].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Bempedoinsäure	Teilpopulation A: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, <u>bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.</u>	Beträchtlicher Zusatznutzen	Teilpopulation A: 262 154
	Teilpopulation B: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, <u>bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</u>	Kein Zusatznutzen	Teilpopulation B: 15 145 – 16 971
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Teilpopulationen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entsprechen der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Teilpopulation A und Teilpopulation B). Als Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Teilpopulation A ein beträchtlicher Zusatznutzen und für die Teilpopulation B kein Zusatznutzen beansprucht. Eine detaillierte Herleitung des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Zur Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie wurde zunächst am 19.08.2020 eine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Online-System für die Analyse und den Abruf medizinischer Literatur) via PubMed (Public Medicine, öffentliche Medizin) durchgeführt (siehe Tabelle 3-14). Aufgrund der Erwartung einer Vielzahl von Studien aus Deutschland wurde auf die Verwendung internationaler Studien verzichtet und die Suche auf Deutschland eingeschränkt. Die Suchzeile #9 ist dazu geeignet auch Studien aus Deutschland zu identifizieren, die im Titel oder Abstrakt nicht „Germany“ nennen, da aufgrund der fehlenden Einschränkung auf bestimmte bibliografische Felder auch die Informationen der Autoren durchsucht werden und davon auszugehen ist, dass zumindest ein Autor einer Studie zu epidemiologischen Daten aus Deutschland auch an einem deutschen Institut beschäftigt ist. Eingeschlossen wurden alle Studien, die systematisch erhobene und populationsbezogene Daten zur Prävalenz oder Inzidenz der Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie präsentieren; unabhängig von der eigentlichen Fragestellung der jeweiligen Studie. Ein Populationsbezug wurde angenommen, wenn eine ausreichend große und somit repräsentative Kohorte auf einer auf Zufall basierenden Methode rekrutiert wurde. Die Altersspanne der Teilnehmer sollte dabei möglichst groß sein und alle Gesundheitszustände sowie die klassische Geschlechteraufteilung berücksichtigen; Studien, die z. B. lediglich Senioren, Männer oder Patienten mit vordefinierten Ko-Morbiditäten enthielten, wurden ausgeschlossen. Neben Studien zur Bestimmung der Prävalenz oder Inzidenz der

Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie wurde zudem ein besonderes Augenmerk auf Studien gelegt, die repräsentative Daten zum Therapieerfolg der Statine bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko berichten. Die systematische Recherche wurde durch eine Handsuche in den Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen sowie in anderen öffentlich zugänglichen Quellen (beispielsweise via Google) ergänzt (siehe Abbildung 3-1). Bei der Suche in MEDLINE fand keine Einschränkung auf einen bestimmten Zeitraum statt, es wurden jedoch nur Studien eingeschlossen, bei denen der Erhebungszeitraum nach der Wiedervereinigung Deutschlands am 03. Oktober 1990 lag. Laut Jaross *et al.* bestanden vor der Wende zwar nur geringfügige, aber dennoch messbare Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der Hypercholesterinämie und Dyslipidämie zwischen alten und neuen Bundesländern [89]. Kurz nach der Wiedervereinigung waren diese Unterschiede nur noch minimal vorhanden. Zudem ist ein Betrachtungszeitraum von 30 Jahren ausreichend zur Sicherstellung der Vollständigkeit der verfügbaren bzw. aktuellen Daten. Bei älteren Studien mit einer Erhebung vor 1990 ist eine Übertragbarkeit auf die derzeitige Versorgung bzw. auf die derzeitige Bevölkerung in Deutschland fraglich.

Tabelle 3-14: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der Hypercholesterinämie und Dyslipidämie

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	19.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Dyslipidemias[Mesh]	79938
#2	Hyperlipidemias[Mesh]	66219
#3	Hypercholesterolemia[MeSH]	25828
#4	Hyperlipoproteinemia Type III[MeSH Terms]	637
#5	Hyperlipoproteinemia Type II[MeSH Terms]	6746
#6	hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab] OR hypercholesteremi*[tiab] OR hypercholesteraeami*[tiab] OR hyperlipoproteinemi*[tiab] OR hyperlipoproteinaemi*[tiab] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti] OR hyperlipemi*[ti] OR hyperlipaemi*[ti] OR dyslipidemi*[ti] OR dyslipidaemi*[ti] OR dyslipoproteinemi*[ti] OR dyslipoproteinaemi*[ti] OR dysbetalipoprotein*[ti]	54931
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	97230
#8	Epidemiology[Mesh] OR epidemiolog*[tiab] OR prevalen*[tiab] OR inciden*[tiab]	1873616
#9	germany OR german OR germans OR german*	1967731
#10	#7 AND #8 AND #9	745

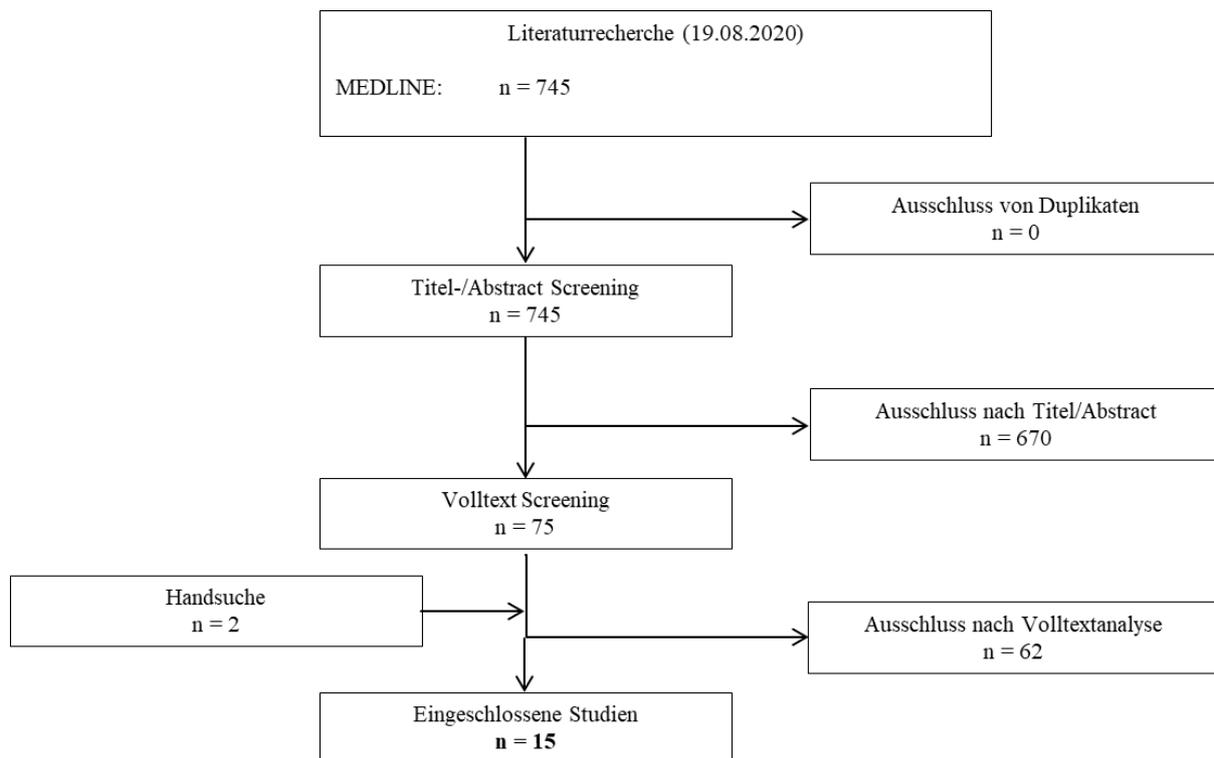


Abbildung 3-1: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie der Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie

Zur Bestimmung der Prävalenz der Teilpopulation B wurden per Handsuche die Qualitätsberichte der KBV herangezogen. Die Daten der Versorgungsdaten basieren auf einer kommerziellen Abfrage der IMS PharmaScope® RX Datenbank am 14.04.2020 für die Jahre 2016 – 2019.

Die Daten zur Bevölkerung in Deutschland (Gesamt und Anteil der Erwachsenen) wurden der Datenbank Genesis Online von Destatis und der Anteil der GKV-Versicherten in der Bevölkerung wurde aus der Statistik des Bundesministerium für Gesundheit entnommen.

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. Goldstein, J. L. & Brown, M. S. 2009. The LDL receptor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 29, 431-8.
2. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., Wiklund, O., Hegele, R. A., Raal, F. J., Defesche, J. C., Wiegman, A., Santos, R. D., Watts, G. F., Parhofer, K. G., Hovingh, G. K., Kovanen, P. T., Boileau, C., Aversa, M., Boren, J., Bruckert, E., Catapano, A. L., Kuivenhoven, J. A., Pajukanta, P., Ray, K., Stalenhoef, A. F., Stroes, E., Taskinen, M. R. & Tybjaerg-Hansen, A. 2013. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 34, 3478-90a.
3. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskina, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., Tokgozoglu, L., Wiklund, O., Windecker, S., Aboyans, V., Baigent, C., Collet, J.-P., Dean, V., Delgado, V., Fitzsimons, D., Gale, C. P., Grobbee, D., Halvorsen, S., Hindricks, G., Iung, B., Jüni, P., Katus, H. A., Landmesser, U., Leclercq, C., Lettino, M., Lewis, B. S., Merkely, B., Mueller, C., Petersen, S., Petronio, A. S., Richter, D. J., Roffi, M., Shlyakhto, E., Simpson, I. A., Sousa-Uva, M., Touyz, R. M., Nibouche, D., Zelveian, P. H., Siostrzonek, P., Najafov, R., van de Borne, P., Pojskic, B., Postadzhiyan, A., Kypris, L., Špinar, J., Larsen, M. L., Eldin, H. S., Viigimaa, M., Strandberg, T. E., Ferrières, J., Agladze, R., Laufs, U., Rallidis, L., Bajnok, L., Gudjónsson, T., Maher, V., Henkin, Y., Gulizia, M. M., Mussagaliyeva, A., Bajraktari, G., Kerimkulova, A., Latkovskis, G., Hamoui, O., Slapikas, R., Visser, L., Dingli, P., Ivanov, V., Boskovic, A., Nazzi, M., Visseren, F., Mitevska, I., Retterstøl, K., Jankowski, P., Fontes-Carvalho, R., Gaita, D., Ezhov, M., Foscoli, M., Giga, V., Pella, D., Fras, Z., Perez de Isla, L., Hagström, E., Lehmann, R., Abid, L., Ozdogan, O., Mitchenko, O. & Patel, R. S. 2019. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*.
4. Borén, J., Chapman, M. J., Krauss, R. M., Packard, C. J., Bentzon, J. F., Binder, C. J., Daemen, M. J., Demer, L. L., Hegele, R. A., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Watts, G. F., Bruckert, E., Fazio, S., Ference, B. A., Graham, I., Horton, J. D., Landmesser, U., Laufs, U., Masana, L., Pasterkamp, G., Raal, F. J., Ray, K. K., Schunkert, H., Taskinen, M. R., van de Sluis, B., Wiklund, O., Tokgozoglu, L., Catapano, A. L. & Ginsberg, H. N. 2020. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, ehz962.

5. Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgozoglu, L. & Lewis, E. F. 2019. Atherosclerosis. *Nature reviews. Disease primers*, 5, 56.
6. Hansson, G. K. 2017. Inflammation and Atherosclerosis: The End of a Controversy. *Circulation*, 136, 1875-7.
7. Ramji, D. P. & Davies, T. S. 2015. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & growth factor reviews*, 26, 673-85.
8. Fleg, J. L., Stone, G. W., Fayad, Z. A., Granada, J. F., Hatsukami, T. S., Kolodgie, F. D., Ohayon, J., Pettigrew, R., Sabatine, M. S., Tearney, G. J., Waxman, S., Domanski, M. J., Srinivas, P. R. & Narula, J. 2012. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC. Cardiovascular imaging*, 5, 941-55.
9. Goldberg, A. C., Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., Rader, D. J., Robinson, J. G., Daniels, S. R., Gidding, S. S., de Ferranti, S. D., Ito, M. K., McGowan, M. P., Moriarty, P. M., Cromwell, W. C., Ross, J. L. & Ziajka, P. E. 2011. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*, 5, S1-8.
10. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M.-R., Tokgözoğlu, L., Landmesser, U., Laufs, U., Wiklund, O., Stock, J. K., Chapman, M. J. & Catapano, A. L. 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. *European Heart Journal*, 38, 2459-72.
11. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P. M., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C., Kirby, A., Sourjina, T., Peto, R., Collins, R. & Simes, R. 2005. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet (London, England)*, 366, 1267-78.
12. Ciccarelli, G., D'Elia, S., De Paulis, M., Golino, P. & Cimmino, G. 2018. Lipid Target in Very High-Risk Cardiovascular Patients: Lesson from PCSK9 Monoclonal Antibodies. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 6.
13. Fulcher, J., O'Connell, R., Voysey, M., Emberson, J., Blackwell, L., Mihaylova, B., Simes, J., Collins, R., Kirby, A., Colhoun, H., Braunwald, E., La Rosa, J., Pedersen, T. R., Tonkin, A., Davis, B., Sleight, P., Franzosi, M. G., Baigent, C. & Keech, A. 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. *Lancet (London, England)*, 385, 1397-405.

14. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J. & Collins, R. 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 (London, England)*, 376, 1670-81.
15. Leon, B. M. & Maddox, T. M. 2015. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World journal of diabetes*, 6, 1246-58.
16. European Society of Cardiology (ESC)/Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2020. ESC/EAS Pocket Guideline - Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien.
17. Kannel, W. B., Dawber, T. R., Kagan, A., Revotskie, N. & Stokes, J., 3rd 1961. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Annals of internal medicine*, 55, 33-50.
18. Hense, H. W., Schulte, H., Lowel, H., Assmann, G. & Keil, U. 2003. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*, 24, 937-45.
19. Assmann, G., Cullen, P. & Schulte, H. 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, 310-5.
20. Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetiere, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njolstad, I., Oganov, R. G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L. & Graham, I. M. 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 24, 987-1003.
21. Maas, A. H. E. M. & Appelman, Y. E. A. 2010. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*, 18, 598-602.
22. Statistisches Bundesamt 2017. Gesundheit. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 Reihe 4.
23. Sharifi, M., Futema, M., Nair, D. & Humphries, S. E. 2019. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*, 21, 43-.
24. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Stand: Juni 2020. Fachinformation Nilemdo®.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. 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.

26. Fox, K. M., Tai, M. H., Kostev, K., Hatz, M., Qian, Y. & Laufs, U. 2018. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 107, 380-8.
27. Kotseva, K., De Backer, G., De Bacquer, D., Ryden, L., Hoes, A., Grobbee, D., Maggioni, A., Marques-Vidal, P., Jennings, C., Abreu, A., Aguiar, C., Badariene, J., Bruthans, J., Castro Conde, A., Cifkova, R., Crowley, J., Davletov, K., Deckers, J., De Smedt, D., De Sutter, J., Dilic, M., Dolzhenko, M., Dzerve, V., Erglis, A., Fras, Z., Gaita, D., Gotcheva, N., Heuschmann, P., Hasan-Ali, H., Jankowski, P., Lalic, N., Lehto, S., Lovic, D., Mancas, S., Mellbin, L., Milicic, D., Mirrakhimov, E., Oganov, R., Pogossova, N., Reiner, Z., Stoerk, S., Tokgozoglu, L., Tsioufis, C., Vulich, D. & Wood, D. 2019. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European journal of preventive cardiology*, 26, 824-35.
28. Kuiper, J. G., Sanchez, R. J., Houben, E., Heintjes, E. M., Penning-van Beest, F. J. A., Khan, I., van Riemsdijk, M. & Herings, R. M. C. 2017. Use of Lipid-modifying Therapy and LDL-C Goal Attainment in a High-Cardiovascular-Risk Population in the Netherlands. *Clinical therapeutics*, 39, 819-27.e1.
29. Wong, N. D., Young, D., Zhao, Y., Nguyen, H., Caballes, J., Khan, I. & Sanchez, R. J. 2016. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *Journal of clinical lipidology*, 10, 1109-18.
30. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. *Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2018* [Online]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html.
31. Sinning, D. & Landmesser, U. 2018. SOP Lipidmanagement. *Kardiologie up2date*, 14, 10-4.
32. Bundesärztekammer (BÄK), K. B. K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019.
33. Konrad, R. J., Troutt, J. S. & Cao, G. 2011. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids Health Dis*, 10, 38-.
34. Feingold, K. R. 2000. Cholesterol Lowering Drugs. In: Feingold, K. R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., Dungan, K., Grossman, A., Hershman, J. M., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., McLachlan, R., Morley, J. E., New, M., Perreault, L., Purnell, J., Rebar, R., Singer, F., Trencze, D. L., Vinik, A. & Wilson, D. P. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

35. Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., Roden, M., Stein, E., Tokgozoglu, L., Nordestgaard, B. G., Bruckert, E., De Backer, G., Krauss, R. M., Laufs, U., Santos, R. D., Hegele, R. A., Hovingh, G. K., Leiter, L. A., Mach, F., Marz, W., Newman, C. B., Wiklund, O., Jacobson, T. A., Catapano, A. L., Chapman, M. J. & Ginsberg, H. N. 2015. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 36, 1012-22.
36. Laufs, U., Scharnagl, H. & Marz, W. 2015. Statin intolerance. *Curr Opin Lipidol*, 26, 492-501.
37. Laufs, U., Scharnagl, H., Halle, M., Windler, E., Endres, M. & Marz, W. 2015. Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Deutsches Arzteblatt international*, 112, 748-55.
38. Morrone, D., Weintraub, W. S., Toth, P. P., Hanson, M. E., Lowe, R. S., Lin, J., Shah, A. K. & Tershakovec, A. M. 2012. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*, 223, 251-61.
39. Ouchi, Y., Sasaki, J., Arai, H., Yokote, K., Harada, K., Katayama, Y., Urabe, T., Uchida, Y., Hayashi, M., Yokota, N., Nishida, H., Otonari, T., Arai, T., Sakuma, I., Sakabe, K., Yamamoto, M., Kobayashi, T., Oikawa, S., Yamashita, S., Rakugi, H., Imai, T., Tanaka, S., Ohashi, Y., Kuwabara, M. & Ito, H. 2019. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, 140, 992-1003.
40. Bach, R. G., Cannon, C. P., Giugliano, R. P., White, J. A., Lokhnygina, Y., Bohula, E. A., Califf, R. M., Braunwald, E. & Blazing, M. A. 2019. Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*.
41. Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Ophuis, T. O., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca, P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tershakovec, A. M., Musliner, T. A., Braunwald, E. & Califf, R. M. 2015. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*, 372, 2387-97.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-294 und 2019-B-295, Bempedoinsäure und Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie.
43. Julius, U. 2016. Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(a): current perspectives and patient selection. *Medical devices (Auckland, N.Z.)*, 9, 349-60.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.
45. World Health Organization (WHO) 2020. Global Health Observatory (GHO) data.
46. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., Amann, M., Anderson, H. R., Andrews, K. G., Aryee, M., Atkinson, C., Bacchus, L. J., Bahalim, A. N., Balakrishnan, K., Balmes, J., Barker-Collo, S., Baxter, A., Bell, M. L., Blore, J. D., Blyth, F., Bonner, C., Borges, G., Bourne, R., Boussinesq, M., Brauer, M., Brooks, P., Bruce, N. G., Brunekreef, B., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Bull, F., Burnett, R. T., Byers, T. E., Calabria, B., Carapetis, J., Carnahan, E., Chafe, Z., Charlson, F., Chen, H., Chen, J. S., Cheng, A. T.-A., Child, J. C., Cohen, A., Colson, K. E., Cowie, B. C., Darby, S., Darling, S., Davis, A., Degenhardt, L., Dentener, F., Des Jarlais, D. C., Devries, K., Dherani, M., Ding, E. L., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Edmond, K., Ali, S. E., Engell, R. E., Erwin, P. J., Fahimi, S., Falder, G., Farzadfar, F., Ferrari, A., Finucane, M. M., Flaxman, S., Fowkes, F. G. R., Freedman, G., Freeman, M. K., Gakidou, E., Ghosh, S., Giovannucci, E., Gmel, G., Graham, K., Grainger, R., Grant, B., Gunnell, D., Gutierrez, H. R., Hall, W., Hoek, H. W., Hogan, A., Hosgood, H. D., 3rd, Hoy, D., Hu, H., Hubbell, B. J., Hutchings, S. J., Ibeanusi, S. E., Jacklyn, G. L., Jasrasaria, R., Jonas, J. B., Kan, H., Kanis, J. A., Kassebaum, N., Kawakami, N., Khang, Y.-H., Khatibzadeh, S., Khoo, J.-P., Kok, C., Laden, F., *et al.* 2012. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, 380, 2224-60.
47. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment report Nilemdo - Procedure No. EMEA/H/C/004958/0000.
48. Lin, F.-J., Tseng, W.-K., Yin, W.-H., Yeh, H.-I., Chen, J.-W. & Wu, C.-C. 2017. Residual Risk Factors to Predict Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Patients with and without Diabetes Mellitus. *Sci Rep*, 7, 9179-.
49. Laufs, U. 2016. Prävalenz von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in kardiologischen Praxen.
50. Kostev, K., Parhofer, K. G. & Dippel, F. W. 2017. Prevalence of high-risk cardiovascular patients with therapy-resistant hypercholesterolemia. *Cardiovascular endocrinology*, 6, 81-5.
51. Heinemann, L. A., Garbe, E., Classen, E., Willich, S. N., Barth, W. & Thiel, C. 1998. [Trends in cardiovascular risk factor profiles in East Germany. Three independent population studies as part of the project MONICA East Germany]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 123, 889-95.
52. Kroger, K., Suckel, A., Hirche, H. & Rudofsky, G. 1999. Different prevalence of asymptomatic atherosclerotic lesions in males and females. *Vascular medicine (London, England)*, 4, 61-5.

53. Heidemann, C., Hoffmann, K., Klipstein-Grobusch, K., Weikert, C., Pischon, T., Hense, H. W. & Boeing, H. 2006. Potentially modifiable classic risk factors and their impact on incident myocardial infarction: results from the EPIC-Potsdam study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 14, 65-71.
54. Bellach, B. M. 1999. Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 - Erfahrungen, Ergebnisse, Perspektiven.
55. Potthoff, P., Cholmakow-Bodechtel, C., Klamert, A., Reis, U. & Kerim-Sade, C. 1999. Gesundheit und Krankheit in Bayern - Ergebnisse des 1. Bayerischen Gesundheitssurveys 1998/99. Schriftenreihe des Bayerischen Staatsministeriums für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit.
56. Meyer, N., Fischer, R., Weitkunat, R., Crispin, A., Schotten, K., Bellach, B. M. & Uberla, K. 2002. [Evaluation of health monitoring in Bavaria by computer-assisted telephone interviews (CATI) in comparison to the German National Health Examination Survey conducted in 1998 by the Robert Koch Institute]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 64, 329-36.
57. Assmann, G., Benecke, H., Neiss, A., Cullen, P., Schulte, H. & Bestehorn, K. 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, 776-83.
58. Szentkiralyi, A., Volzke, H., Hoffmann, W., Happe, S. & Berger, K. 2013. A time sequence analysis of the relationship between cardiovascular risk factors, vascular diseases and restless legs syndrome in the general population. *Journal of sleep research*, 22, 434-42.
59. Boehler, S., Scharnagl, H., Freisinger, F., Stojakovic, T., Glaesmer, H., Klotsche, J., Pieper, L., Pittrow, D., Kirch, W., Schneider, H., Stalla, G. K., Lehnert, H., Zeiher, A. M., Silber, S., Koch, U., Ruf, G., Marz, W. & Wittchen, H. U. 2006. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. *Atherosclerosis*, 190, 397-407.
60. Steinhagen-Thiessen, E., Bramlage, P., Losch, C., Hauner, H., Schunkert, H., Vogt, A., Wasem, J., Jockel, K. H. & Moebus, S. 2008. Dyslipidemia in primary care--prevalence, recognition, treatment and control: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovascular diabetology*, 7, 31.
61. Wiltink, J., Beutel, M. E., Till, Y., Ojeda, F. M., Wild, P. S., Munzel, T., Blankenberg, S. & Michal, M. 2011. Prevalence of distress, comorbid conditions and well being in the general population. *Journal of affective disorders*, 130, 429-37.

62. Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., Gosswald, A. & Busch, M. A. 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, 661-7.
63. Tiffe, T., Wagner, M., Rucker, V., Morbach, C., Gelbrich, G., Stork, S. & Heuschmann, P. U. 2017. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study. *BMC cardiovascular disorders*, 17, 276.
64. Rosada, A., Kassner, U., Weidemann, F., König, M., Buchmann, N., Steinhagen-Thiessen, E. & Spira, D. 2020. Hyperlipidemias in elderly patients: results from the Berlin Aging Study II (BASEII), a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*, 19, 92.
65. Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. 2020. *Berliner Altersstudie II (BASE-II)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.base2.mpg.de/de>.
66. Dippel, F. W., Parhofer, K. G., Muller-Bohn, T., Gebhardt, S. & Kostev, K. 2017. [Analysis of Secondary Data to Determine the Prevalence of Cardiovascular High Risk Patients with Hypercholesterolemia and Refractory Course of Treatment]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 142, e34-e41.
67. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006. Gesundheit in Deutschland - 2.6.3 Hypercholesterinämie.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. 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 – Alirocumab
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse).
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Evolocumab.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. 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.
72. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2016. Qualitätsbericht Ausgabe 2016.
73. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2017. Qualitätsbericht Ausgabe 2017.
74. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2018. Qualitätsbericht Ausgabe 2018.

75. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2019. Qualitätsbericht Ausgabe 2019.
76. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH 2020. Excel zur Herleitung der Patientenzahlen Modul 3A
77. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K. & Zawinell, A. 2019. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Ausgabe 2019.
78. Sanofi-Aventis Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen und 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand: März 2019.
79. Amgen GmbH 2020. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen und 420 mg Injektionslösung in einer Patrone - Stand: April 2020.
80. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. *Genesis Online* [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/>.
81. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019.
82. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. *Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands* [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html>.
83. Greenland, P., Alpert, J. S., Beller, G. A., Benjamin, E. J., Budoff, M. J., Fayad, Z. A., Foster, E., Hlatky, M. A., Hodgson, J. M., Kushner, F. G., Lauer, M. S., Shaw, L. J., Smith, S. C., Jr., Taylor, A. J., Weintraub, W. S., Wenger, N. K. & Jacobs, A. K. 2010. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 122, 2748-64.
84. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber, J. 2015. Arzneiverordnungsreport 2015.
85. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber, J. 2016. Arzneiverordnungsreport 2016.
86. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber, J. 2017. Arzneiverordnungsreport 2017.
87. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber, J. 2018. Arzneiverordnungsreport 2018.
88. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber, J. 2019. Arzneiverordnungsreport 2019.
89. Jaross, W., Assmann, G., Bergmann, S. & Schulte, H. 1994. Comparison of risk factors for coronary heart disease in Dresden and Münster. Results of the DRECAN (Dresden

Cardiovascular Risk and Nutrition) study and the PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) Study. *European journal of epidemiology*, 10, 307-15.

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 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-15 bis Tabelle 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: 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)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Bempedoinsäure				
Bempedoinsäure (NILEMDO®) <i>Filmtabletten</i>	Monotherapie oder als Add-on ^a			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 180 mg (1 Filmtablette)	365	1
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) ^b <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg – 80 mg (0,5 Filmtabletten – 1 Filmtablette) ^c	365	1
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®) <i>Tabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg (1 Tablette)	365	1
Anionenaustauscher				
Colesevelam (z. B. Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 2 500 mg – 3 750 mg ^d (4 Filmtabletten – 6 Filmtabletten)	365	1
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) <i>Pulver</i>	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 4 g – 24 g ^e (1 Dosisbeutel – 6 Dosisbeutel)	365	1
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
Teilpopulation A: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind.				
Teilpopulation B: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.				
Teilpopulation A				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				

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)
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) ^b <i>Filmtabletten</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg – 80 mg (0,5 Filmtabletten – 1 Filmtablette) ^c	365	1
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A- Pharma®) <i>Tabletten</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg (1 Tablette)	365	1
Anionenaustauscher				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Monotherapie			
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 3 750 mg – 4 375 mg ^d (6 Filmtabletten – 7 Filmtabletten)	365	1
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 2 500 mg – 3 750 mg ^d (4 Filmtabletten – 6 Filmtabletten)	365	1
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) <i>Pulver</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 4 g – 24 g ^e (1 Dosisbeutel – 6 Dosisbeutel)	365	1
Teilpopulation B				
Evolocumab				
Evolocumab (Repatha®) ^f <i>Injektionslösung im Fertigpen/in einer Patrone</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen 140 mg s.c. (1 Fertigpen) oder 1 x alle 4 Wochen 420 mg s.c. (3 Fertigpens oder 1 Patrone)	12/26	1
LDL-Apherese				
LDL-Apherese ^g	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich – alle 2 Wochen	26 – 52	1
ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				

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)
Cholesterinresorptionshemmer				
Monotherapie oder als Kombinationstherapie				
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) ^b Filmtabletten	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg – 80 mg (0,5 Filmtabletten – 1 Filmtablette) ^c	365	1
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®) Tabletten				
Monotherapie oder als Kombinationstherapie				
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®) Tabletten	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg (1 Tablette)	365	1
Anionenaustauscher				
Monotherapie				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 3 750 mg – 4 375 mg ^d (6 Filmtabletten – 7 Filmtabletten)	365	1
Kombinationstherapie				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 2 500 mg – 3 750 mg ^d (4 Filmtabletten – 6 Filmtabletten)	365	1
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) Pulver				
Monotherapie oder als Kombinationstherapie				
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) Pulver	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 4 g – 24 g ^e (1 Dosisbeutel – 6 Dosisbeutel)	365	1
<p>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.</p> <p>^aBempedoinsäure wird als Add-on mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen und als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist [1].</p> <p>^bDer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Atorvastatin wird exemplarisch für die Darstellung dieser Wirkstoffklasse genutzt. Dargestellt wird die Dosisspanne gemäß Fachinformation im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) bzw. gemischte Dyslipidämie und gemäß Arzneimittelrichtlinie Anlage III, Nr. 35 bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden</p>				

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)
<p>Risikokalkulatoren) mit einer Dosierung von 10 mg – 80 mg [2; 3].</p> <p>^eDie Dosierung von 0,5 Filmtabletten entspricht einer halben Filmtablette mit Bruchkerbe á 20 mg, da dies die wirtschaftlichste Dosiergröße darstellt. Die Dosierung von 1 Filmtablette entspricht einer Filmtablette á 80 mg [2].</p> <p>^dDie Gabe des Anionenaustauschers Colesevelam kann gemäß Fachinformation optional einmal täglich oder auf zwei Gaben täglich aufgeteilt werden [4].</p> <p>^eEin Dosisbeutel entspricht 4 g Colestyramin als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und kann einmal täglich oder auf mehrere Einzeldosen täglich verteilt werden. Aufgrund der klinischen Gleichwertigkeit des Behandlungsmodus wird lediglich die tägliche Einmaldosis berücksichtigt [5].</p> <p>^fAls Injektionslösung wird Evolocumab kontinuierlich entweder im Fertigpen mit 140 mg alle zwei Wochen oder einmal im Monat mit 420 mg in einer Patrone appliziert [6].</p> <p>^gDie LDL-Apherese kann wöchentlich bis alle zwei Wochen durchgeführt werden [7].</p> <p>HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; KHK = Koronare Herzkrankheit; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte); pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; s.c = subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1; 2; 4-6; 8]. Hierbei wurde bei Vorliegen mehrerer Fertigarzneimittel zu einem Wirkstoff jeweils eine Fachinformation exemplarisch herangezogen. Der Behandlungsmodus der LDL-Apherese wurde der Publikation *Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland* aus dem Jahr 2016 entnommen [7]. Die primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und die gemischte Dyslipidämie sind chronische Erkrankungen, sodass eine kontinuierliche Behandlung bei allen Therapien anzuwenden ist. Die Berechnung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr liegt der Annahme von 365 Tagen, 52 Wochen und 12 Monaten pro Jahr zugrunde.

Zu bewertendes Arzneimittel: Bempedoinsäure (NILEMDO®)

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Bempedoinsäure als Add-on in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statindosis nicht

erreichen und als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist. Wenn Bempedoinsäure gleichzeitig mit Simvastatin angewendet wird, sollte die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich (oder 40 mg täglich für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, die ihre Behandlungsziele mit geringeren Dosen nicht erreicht haben und wenn der Nutzen voraussichtlich gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt) begrenzt werden. Die Fachinformation von Bempedoinsäure macht nur für die Kombination mit Simvastatin eine Angabe zur Dosierung des Kombinationspartners, allerdings nicht für weitere Statine. Es sind keine weiteren Statine von der Dosisreduktion betroffen. Daher werden für alle anderen Präparate die Dosierungen gemäß deren Fachinformationen herangezogen. Atorvastatin wird demnach als Stellvertreter der Statine dargestellt. Bempedoinsäure ist zur täglichen oralen Anwendung mit einer Filmtablette à 180 mg indiziert. Daraus ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Die vom G-BA festgelegte zVT ist eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern. Die Wirkstoffe der zVT sind ebenfalls Teil des zu bewertenden Arzneimittels und werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation A

Statine

z. B. *Atorvastatin (Atorvastatin Hennig®)*

Gemäß Fachinformation ist Atorvastatin für die familiäre Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) zusätzlich zu einer Diät zur Senkung des erhöhten Gesamtcholesterin und LDL-C bei Erwachsenen indiziert, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Die Substanzklasse der Statine (Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase [HMG-CoA-Reduktase]) ist in der Festbetragsgruppe Stufe 2 der HMG-CoA-Reduktasehemmer zusammengefasst. Durch die gemeinsame Festbetragsgruppe entstehen nur marginale kostenseitige Unterschiede, sodass exemplarisch das Statin Atorvastatin dargestellt wird. Der G-BA bestimmt die zVT als maximal toleriert, sodass für den Behandlungsmodus der Statine unter Berücksichtigung der Fachinformation im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) bzw. gemischte Dyslipidämie die Spanne von 10 mg – 80 mg berücksichtigt wird. In Abhängigkeit vom Statin kann in verschiedenen Stufen titriert werden. Da Statine gemäß Arzneimittelrichtlinie Anlage III, Nr. 35 Lipidsenker nur bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) verordnungsfähig sind, entspricht dies einer Dosierung von 10 mg – 80 mg Atorvastatin. Der Deckung beider Dosierungsspannen auf Basis der Fachinformation und der Arzneimittelrichtlinie wird gefolgt. Die patientenindividuelle maximal tolerierte Dosierung

kann ebenfalls im unteren Dosierungsbereich liegen. Für die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie wird in Kombination mit einem Anionenaustauscher eine Dosierung von 40 mg für Atorvastatin empfohlen. Da es sich hierbei nur um einen Teil des Anwendungsgebietes handelt und andere Statine dieser Einschränkung nicht unterliegen, ist die gesamte Dosierungsspanne abgebildet. Die Wirkstärken 20 mg, 40 mg und 80 mg verfügen über eine Bruchkerbe, die bei der Bestimmung der wirtschaftlichsten Packung berücksichtigt wird. Die übliche Dosierung wird sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie eingesetzt. Die Einnahme erfolgt oral einmal täglich und wird in der unteren Spanne von 10 mg mit einer halben Filmpille á 20 mg und in der oberen Spanne mit einer Filmpille à 80 mg verabreicht, sodass die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr 365 beträgt [2].

Cholesterinresorptionshemmer

z. B. Ezetimib (Ezetimib 1A-Pharma®)

Ezetimib ist gemäß Fachinformation als Monotherapie, begleitend zur Diät zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht- familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird, indiziert. In Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen, ist Ezetimib begleitend zur Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht- familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Bei einer Einnahme in Kombination mit einem Anionenaustauscher sollte die Gabe von Ezetimib mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach Einnahme des Anionenaustauschers erfolgen. Die empfohlene Dosis beträgt sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie eine Tablette à 10 mg pro Tag und wird oral angewendet, sodass die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr 365 beträgt [8].

Anionenaustauscher

Colesevelam (Cholestagel®)

Colesevelam ist gemäß Fachinformation mit einem Statin als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-C-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Als Monotherapie ist Colesevelam als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin nicht toleriert wird oder kontraindiziert ist. Als Monotherapie beträgt die empfohlene Tagesdosis sechs bis sieben Filmpillen, wobei diese zweimal täglich à drei und à drei bzw. vier Tabletten oder einmal täglich à sechs bzw. sieben Tabletten mit einer Mahlzeit oral eingenommen werden kann. Bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie kann Colesevelam mit Ezetimib als Kombinationstherapie mit oder ohne ein Statin angewendet werden. Die empfohlene Tagesdosis als Kombinationstherapie beträgt vier bis sechs Filmpillen. Diese können als drei Filmpillen zweimal täglich oder sechs Filmpillen einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Aufgrund der

klinischen Gleichwertigkeit der Tageseinnahmen, wird die Anwendung für einmal täglich herangezogen. Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr beträgt somit 365. Eine Filmtablette enthält 625 mg Colesevelam, sodass mit vier Filmtabletten eine Dosierung von 2 500 mg, mit sechs Filmtabletten eine Dosierung von 3 750 mg und mit sieben Filmtabletten eine Dosierung von 4 375 mg erreicht wird [4].

z. B. Colestyramin (Colestyramin-ratiopharm)

Colestyramin ist gemäß Fachinformation als Monotherapie für die adjuvante Therapie zu einer Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL- Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin nicht toleriert wird oder kontraindiziert ist. Als Kombinationstherapie ist Colestyramin mit einem Statin als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion des LDL-C-Spiegels bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Die Dosierung beträgt sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie 4 g – 24 g täglich. Ein Dosisbeutel entspricht 4 g Colestyramin als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und kann einmal täglich oder auf mehrere Einzeldosen täglich verteilt werden. Aufgrund der klinischen Gleichwertigkeit des Behandlungsmodus wird lediglich die tägliche Einmaldosis berücksichtigt. Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr beträgt somit 365 [5].

Teilpopulation B

Laut festgelegter zVT für Teilpopulation B wird der PCSK9i Evolocumab oder die LDL-Apherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angewendet. Die begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapien sind für die gesamte Zielpopulation anzuwenden und bereits für Teilpopulation A dargestellt, sodass auf die obenstehende Darstellung für Teilpopulation A verwiesen wird. Aus den Fachinformationen ergeben sich keine Einschränkungen für die Teilpopulation B.

Evolocumab

Evolocumab (Repatha®)

Evolocumab ist gemäß Fachinformation bei primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zur diätetischen Therapie allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist, zugelassen. Darüber hinaus ist Evolocumab gemäß Fachinformation bei primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie 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, indiziert. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich

alle zwei Wochen á 140 mg im Fertigpen oder kontinuierlich einmal im Monat á 420 mg in einer Patrone oder mit drei Fertigpens á 140 mg. Die subkutanen Anwendungen erfolgen in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich und werden nach angemessener Schulung zur Applikation vom Patienten selbst durchgeführt. Die Verabreichung der 140 mg-Dosis erfolgt durch Anwendung eines Fertigpens. Die Verabreichung der 420 mg-Dosis erfolgt durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen. Die Verabreichung der 420 mg-Dosis erfolgt durch Anwendung einer einzelnen Patrone mit einem automatischen Minidosierer. Aufgrund der klinischen Gleichwertigkeit der drei Anwendungsarten und dem Hintergrund der Wirtschaftlichkeit, werden jeweils die Anwendung mit einem Fertigpen zweiwöchentlich und die Anwendung mit einer Patrone einmal monatlich berücksichtigt. Beide Applikationen sind für den Einmalgebrauch indiziert. Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr beträgt bei der zweiwöchentlichen Anwendung 26 und bei der monatlichen Anwendung 12 [6].

LDL-Apherese

Gemäß der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ § 3 Absatz 1 und 2 sind LDL-Apheresen bei schwerer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen ausgeschöpft worden sind und das LDL-Cholesterinziel über einen Zeitraum von 12 Monaten nicht erreicht werden konnte, erstattungsfähig [9]. Die Anwendung der LDL-Apherese erfolgt nach Maßgabe des Arztes einmal wöchentlich bis alle zwei Wochen. Daraus ergibt sich eine Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr von 26 oder 52 [7].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
Bempedoinsäure			
Bempedoinsäure		Monotherapie oder als Add-on	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
(NILEMDO®) <i>Filmtabletten</i>	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 180 mg	365
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg – 80 mg ^a	365
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®) <i>Tabletten</i>	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg	365
Anionenaustauscher			
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 2 500 mg – 3 750 mg ^b	365
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) <i>Pulver</i>	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 4 g – 24 g ^c	365
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>			
Teilpopulation A: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind.			
Teilpopulation B: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.			
Teilpopulation A			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) <i>Filmtabletten</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg – 80 mg ^a	365
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®) <i>Tabletten</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Anionenaustauscher			
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Monotherapie		
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 3 750 mg – 4 375 mg ^b	365
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 2 500 mg – 3 750 mg ^b	365
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) Pulver	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A	Kontinuierlich: 1 x täglich 4 g – 24 g ^c	365
Teilpopulation B			
Evolocumab			
Evolocumab (Repatha®) ^d Injektionslösung im Fertigpen/in einer Patrone	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x alle 2 Wochen 140 mg s.c. oder 1 x alle 4 Wochen 420 mg s.c.	12/26
LDL-Apherese			
LDL-Apherese ^e	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich – alle 2 Wochen	26 – 52
ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) Filmtabletten	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg – 80 mg ^a	365
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A - Pharma®) Tabletten	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 10 mg	365
Anionenaustauscher			
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Monotherapie		
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		3 750 mg – 4 375 mg ^b	
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 2 500 mg – 3 750 mg ^b	365
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) Pulver	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation B	Kontinuierlich: 1 x täglich 4 g – 24 g ^c	365
<p>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.</p> <p>^aDer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Atorvastatin wird exemplarisch für die Darstellung dieser Wirkstoffklasse genutzt. Dargestellt wird die Dosierungsspanne von 10 mg – 80 mg gemäß Fachinformation und Arzneimittelrichtlinie Anlage III, Nr. 35 für das Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (familiäre und nicht- familiär) und gemischte Dyslipidämie [2] [3].</p> <p>^bDie Gabe des Anionenaustauschers Colesevelam kann gemäß Fachinformation optional einmal täglich oder auf zwei Gaben täglich aufgeteilt werden [4].</p> <p>^cEin Dosisbeutel entspricht 4 g Colestyramin als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und kann einmal täglich oder auf mehrere Einzeldosen täglich verteilt werden. Aufgrund der klinischen Gleichwertigkeit des Behandlungsmodus wird lediglich die tägliche Einmaldosis berücksichtigt [5].</p> <p>^dAls Injektionslösung wird der PCSK9i Evolocumab kontinuierlich entweder im Fertigpen mit 140 mg alle 2 Wochen oder einmal im Monat mit 420 mg in einer Patrone appliziert [6].</p> <p>^eDie LDL-Apherese kann wöchentlich bis alle zwei Wochen durchgeführt werden [7].</p> <p>HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); PCSK9i = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor; s.c = subkutan</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie

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

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 3-17: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Bempedoinsäure				
	Monotherapie oder als Add-on			
Bempedoinsäure (NILEMDO®) Filmtabletten	Teilpopulation A und Teilpopulation B	365	180 mg	65 700 mg (365 Filmtabletten) ^a
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
	Kombinationstherapie			
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) Filmtabletten	Teilpopulation A und Teilpopulation B	365	10 mg – 80 mg	3 650 mg – 29 200 mg (182,5 – 365 Filmtabletten) ^b
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®) Tabletten	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	365	10 mg	3 650 mg (365 Tabletten) ^c
Anionenaustauscher				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	365	2 500 mg – 3 750 mg	912 500 mg – 1 368 750 mg (1 460 – 2 190 Filmtabletten) ^d
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) Pulver	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	365	4 g – 24 g	1 460 g – 8 760 g (365 – 2 190 Dosisbeutel) ^e

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind.				
Teilpopulation B: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.				
Teilpopulation A				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) <i>Filmtabletten</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	365	10 mg – 80 mg	3 650 mg – 29 200 mg (182,5 – 365 Filmtabletten) ^b
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®) <i>Tabletten</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	365	10 mg	3 650 mg (365 Tabletten) ^e
Anionenaustauscher				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Monotherapie			
	Teilpopulation A	365	3 750 mg – 4 375 mg	1 368 750 mg – 1 596 875 mg (2 190 – 2 555 Filmtabletten) ^f
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	365	2 500 mg – 3 750 mg	912 500 mg – 1 368 750 mg (1 460 – 2 190 Filmtabletten) ^d
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®) <i>Pulver</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	365	4 g – 24 g	1 460 g – 8 760 g (365 – 2 190 Dosisbeutel) ^e
Teilpopulation B				
Evolocumab				
Evolocumab (Repatha®) <i>Injektionslösung im Fertipen/in einer</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	26/12	140 mg /420 mg	3 640 mg (26 Fertigpens) –

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

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Patrone</i>				5 040 mg (12 Patronen) ^g
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	26 – 52	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich – alle 2 Wochen	26 – 52 Behandlungen ^h
Ggf. weitere lipidsenkende Therapien				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig [®]) <i>Filmtabletten</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	365	10 mg – 80 mg	3 650 mg – 29 200 mg (182,5 – 365 Filmtabletten) ^b
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma [®]) <i>Tabletten</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	365	10 mg	3 650 mg (365 Tabletten) ^c
Anionenaustauscher				
Colesevelam (Cholestagel [®]) <i>Filmtabletten</i>	Monotherapie			
	Teilpopulation B	365	3 750 mg – 4 375 mg	1 368 750 mg – 1 596 875 mg (2 190 – 2 555 Filmtabletten) ^f
Colesevelam (Cholestagel [®]) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	365	2 500 mg – 3 750 mg	912 500 mg – 1 368 750 mg (1 460 – 2 190 Filmtabletten) ^d
Colestyramin (z. B. Colestyramin- ratiopharm [®]) <i>Pulver</i>	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	365	4 g – 24 g	1 460 g – 8 760 g (365 – 2 190 Dosisbeutel) ^e

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>^aEine Filmtablette der Bempedoinsäure entspricht 180 mg.</p> <p>^bDie Filmtabletten sind nach Wirtschaftlichkeit dargestellt. Die untere Spanne mit 182,5 Filmtabletten entspricht Filmtabletten mit je 20 mg mit einer Bruchkerbe. Die Berechnung der Anzahl der Filmtabletten entspricht einer Filmtablette á 20 mg für zwei Tage. Somit entspricht der Jahresverbrauch 182,5 Filmtabletten pro Patient ($365 \text{ Tage} \div 2 = 182,5 \text{ Tabletten}$). Bei diesem Tablettenverbrauch wird mit der nichtgerundeten Tablettenzahl gerechnet. Die obere Spanne mit 365 Filmtabletten wird auf Basis einer Filmtabletten á 80 mg berechnet [2].</p> <p>^cEine Tablette Ezetimib entspricht 10 mg.</p> <p>^dDie Filmtabletten im Jahresverbrauch pro Patient entsprechen einer Dosierungsspanne in der Kombinationstherapie von vier Filmtabletten ($4 \text{ Filmtabletten} \cdot 365 \text{ Tage} = 1\,460 \text{ Filmtabletten}$) bis sechs Filmtabletten täglich ($6 \text{ Filmtabletten} \cdot 365 \text{ Tage} = 2\,190 \text{ Filmtabletten}$) [4].</p> <p>^eEin Dosisbeutel entspricht 4 g Colestyramin als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und kann einmal täglich oder auf mehrere Einzeldosen täglich verteilt werden. Aufgrund der klinischen Gleichwertigkeit des Behandlungsmodus wird lediglich die tägliche Einmaldosis berücksichtigt [5].</p> <p>^fDie Filmtabletten im Jahresverbrauch pro Patient pro Jahr entsprechen einer Dosierungsspanne in der Monotherapie von sechs Filmtabletten ($6 \text{ Filmtabletten} \cdot 365 \text{ Tage} = 2\,190 \text{ Filmtabletten}$) bis sieben Filmtabletten täglich ($7 \text{ Filmtabletten} \cdot 365 \text{ Tage} = 2\,555 \text{ Tabletten}$) [4].</p> <p>^gAls Injektionslösung wird der PCSK9i Evolocumab kontinuierlich entweder im Fertigpen mit 140 mg alle zwei Wochen oder einmal im Monat mit 420 mg in einer Patrone appliziert [6].</p> <p>^hDie LDL-Apherese kann wöchentlich bis alle zwei Wochen durchgeführt werden [7].</p> <p>HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); PCSK9i = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf Basis der Fachinformationen, mit Ausnahme der LDL-Apherese, für das Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) und gemischte Dyslipidämie bestimmt. Die Berechnungen erfolgten anhand der Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-15 und deren Multiplikation mit den Angaben zu den

Behandlungstagen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-16. Da es eine Dauertherapie ist, wurde mit 365 Tagen gerechnet. Bei dem Verbrauch der dargestellten Wirkstoffe wurde mit nichtgerundeten Werten gerechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Bempedoinsäure (NILEMDO®)

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit einer Tablette á 180 mg täglich. Somit entspricht die Anzahl der Behandlungstage 365 pro Patient pro Jahr. Durch die einmal tägliche Einnahme der Bempedoinsäure ergibt sich eine Anzahl von 365 Tabletten pro Jahr und ein Jahresverbrauch pro Patient von 65 700 mg ($180 \text{ mg} * 365 \text{ Tage} = 65 700 \text{ mg}$) [1].

Die Fachinformation von Bempedoinsäure macht nur für die Kombination mit Simvastatin eine Angabe zur Dosierung des Kombinationspartners. Daher werden für alle anderen Präparate die Dosierung gemäß deren Fachinformationen herangezogen. Die Wirkstoffe der zVT in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in den folgenden Abschnitten erläutert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation A

Statine

Atorvastatin (Atorvastatin Hennig®)

Gemäß Fachinformation ist Atorvastatin als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einer Dosierung von 10 mg – 80 mg einmal täglich zugelassen. Für die untere Spanne wurde die wirtschaftlichste Filmtablette á 20 mg mit Bruchkerbe dargestellt. Die Berechnung der Anzahl der Filmtabletten entspricht einer Filmtablette á 20 mg für zwei Tage. Somit entspricht der Jahresverbrauch 182,5 Filmtabletten ($365 \text{ Tage} \div 2 = 182,5 \text{ Tabletten}$). Der Jahresverbrauch nach Milligramm für die untere Spanne liegt bei 3 650 mg ($10 \text{ mg} * 365 \text{ Tage} = 3 650 \text{ mg}$). Die obere Spanne mit 365 Filmtabletten entsprechen Filmtabletten á 80 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 29 200 mg ($80 \text{ mg} * 365 \text{ Tage} = 29 200 \text{ mg}$) [2].

Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib (Ezetimib 1A-Pharma®)

Gemäß Fachinformation von Ezetimib beträgt die Dosierung in der Mono- und Kombinationstherapie eine Tablette á 10 mg einmal täglich. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 3 650 mg ($10 \text{ mg} * 365 \text{ Tage} = 3 650 \text{ mg}$) und 365 Tabletten pro Patient [8].

Anionenaustauscher

Colesevelam (Cholestagel®)

Monotherapie

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung für Colesevelam in der Monotherapie sechs bis sieben Filmtabletten á 625 mg täglich.

Damit ergibt sich ein Jahresverbrauch bei einer Dosierung von sechs Filmtabletten von 1 368 750 mg ($625 \text{ mg} * 6 \text{ Filmtabletten} * 365 \text{ Tagen} = 1 368 750 \text{ mg}$) und einer Anzahl von 2 190 Filmtabletten ($6 \text{ Filmtabletten} * 365 \text{ Tage} = 2 190 \text{ Filmtabletten}$). Bei einer Dosierung von sieben Filmtabletten ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1 596 875 mg ($625 \text{ mg} * 7 \text{ Filmtabletten} * 365 \text{ Tage} = 1 596 875 \text{ mg}$) und einer Anzahl von 2 555 Filmtabletten ($7 \text{ Filmtabletten} * 365 \text{ Tage} = 2 555 \text{ Filmtabletten}$) pro Patient [4].

Kombinationstherapie

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung für Colesevelam in der Kombinationstherapie vier bis sechs Filmtabletten á 625mg täglich.

Damit ergibt sich ein Jahresverbrauch für die untere Spanne von vier Filmtabletten von 912 500 mg ($625 \text{ mg} * 4 \text{ Filmtabletten} * 365 \text{ Tage} = 912 500 \text{ mg}$) und einer Anzahl von 1 460 Filmtabletten. Bei einer Dosierung von sechs Filmtabletten in der oberen Spanne ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1 368 750 mg ($625 \text{ mg} * 6 \text{ Filmtabletten} * 365 \text{ Tage} = 1 368 750 \text{ mg}$) und eine Anzahl von 2 190 Filmtabletten ($6 \text{ Filmtabletten} * 365 \text{ Tage} = 2 190 \text{ Filmtabletten}$) pro Patient [4].

z. B. Colestyramin (Colestyramin-ratiopharm®)

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung für Colestyramin sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie 4 g – 24 g täglich. Ein Dosisbeutel entspricht 4 g Colestyramin als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Damit ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1 460 g – 8 760 g ($4 \text{ g} * 365 \text{ Tage} = 1 460 \text{ g}$; $24 \text{ g} * 365 \text{ Tage} = 8 760 \text{ g}$) und ein Verbrauch von 365 – 2 190 Dosisbeuteln ($1 \text{ Dosisbeutel} * 365 \text{ Tage} = 365 \text{ Dosisbeutel}$; $6 \text{ Dosisbeutel} * 365 \text{ Tage} = 2 190 \text{ Dosisbeutel}$) pro Patient [5].

Teilpopulation B

Laut festgelegter zVT für Teilpopulation B wird Evolocumab oder die LDL-Apherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angewendet. Die begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapien sind für die gesamte Zielpopulation anzuwenden und bereits für Teilpopulation A dargestellt, sodass auf obige Darstellung für Teilpopulation A verwiesen wird.

Evolocumab

Evolocumab (Repatha®)

Gemäß Fachinformation wird der PCSK9i Evolocumab als Injektionslösung kontinuierlich entweder im Fertigpen mit 140 mg alle zwei Wochen oder einmal im Monat mit 420 mg in einer Patrone appliziert, sodass sich eine Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr von 12 oder 26 ergibt. Eine jährliche Anzahl von 26 Fertigpens und ein Jahresverbrauch von 3 640 mg (140 mg * 26 Fertigpens = 3 640 mg) pro Patient entspricht somit der zweiwöchentlichen Anwendung. Bei der monatlichen Anwendung beträgt der Jahresverbrauch mit der Patronen-Applikation 12. Der Jahresverbrauch beträgt 5 040 mg (420 mg * 12 Patronen = 5 040 mg) [6].

LDL-Apherese

Die LDL-Apherese kann wöchentlich oder alle zwei Wochen durchgeführt werden. Für die Darstellung des Behandlungsmodus wird die kontinuierliche wöchentliche Behandlung und die Behandlung alle zwei Wochen herangezogen. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch und eine Anzahl von Behandlungen pro Patient von 26 oder 52 LDL-Apheresen. Die Erstattung der LDL-Apherese-Behandlung ist auf ein Jahr beschränkt. Bei weiteren notwendigen Behandlungen ist die Erstattung der Apherese erneut genehmigen zu lassen [7].

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>		
Bempedoinsäure		
Bempedoinsäure (NILEMDO®)	Monotherapie oder als Add-on	
PZN: 16 393 243 180 mg 28 Filmtabletten	132,58 € (16 % MwSt.) 136,01 € (19 % MwSt.)	123,89 € [1,77 ^b ; 6,92 ^d] (16 % MwSt.) 127,32 € [1,77 ^b ; 6,92 ^d] (19 % MwSt.)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)		
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®)	Kombinationstherapie	
PZN: 09 533 264 20 mg 100 Filmtabletten	16,25 € ^a (16 % MwSt.) 16,67 € ^a (19 % MwSt.)	14,03 € [1,77 ^b ; 0,45 ^c] (16 % MwSt.) 14,45 € [1,77 ^b ; 0,45 ^c] (19 % MwSt.)
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®)		
PZN: 09 533 324 80 mg 100 Filmtabletten	29,42 € ^a (16 % MwSt.) 30,18 € ^a (19 % MwSt.)	26,14 € [1,77 ^b ; 1,51 ^c] (16 % MwSt.) 26,90 € [1,77 ^b ; 1,51 ^c] (19 % MwSt.)
Cholesterinresorptionshemmer		
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®)	Kombinationstherapie	
PZN: 13 828 924 10 mg 100 Tabletten	44,29 € ^a (16 % MwSt.) 45,43 € ^a (19 % MwSt.)	39,80 € [1,77 ^b ; 2,72 ^c] (16 % MwSt.) 40,94 € [1,77 ^b ; 2,72 ^c] (19 % MwSt.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Anionenaustauscher		
Colesevelam (Cholestagel®) PZN: 03 390 728 625 mg 180 Filmtabletten	Kombinationstherapie 200,19 € (16 % MwSt.) 205,37 € (19 % MwSt.)	187,66 € [1,77 ^b ; 10,76 ^d] (16 % MwSt.) 192,84 € [1,77 ^b ; 10,76 ^d] (19 % MwSt.)
Colestyramin (z. B. Colestyramin- ratiopharm®) PZN: 03 752 060 4 g 100 Dosisbeutel	Kombinationstherapie 64,80 € ^a (16 % MwSt.) 66,47 € ^a (19 % MwSt.)	58,65 € [1,77 ^b ; 4,38 ^c] (16 % MwSt.) 60,32 € [1,77 ^b ; 4,38 ^c] (19 % MwSt.)
<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Teilpopulation A: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Teilpopulation B: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p>		
Teilpopulation A		
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)		
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) PZN: 09 533 264 20 mg 100 Filmtabletten	Monotherapie oder als Kombinationstherapie 16,25 € ^a (16 % MwSt.) 16,67 € ^a (19 % MwSt.)	14,03 € [1,77 ^b ; 0,45 ^c] (16 % MwSt.) 14,45 € [1,77 ^b ; 0,45 ^c] (19 % MwSt.)
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®) PZN: 09 533 324 80 mg 100 Filmtabletten	29,42 € ^a (16 % MwSt.) 30,18 € ^a (19 % MwSt.)	26,14 € [1,77 ^b ; 1,51 ^c] (16 % MwSt.) 26,90 € [1,77 ^b ; 1,51 ^c] (19 % MwSt.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cholesterinresorptionshemmer		
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®) PZN: 13 828 924 10 mg 100 Tabletten	Monotherapie oder als Kombinationstherapie 44,29 € ^a (16 % MwSt.) 45,43 € ^a (19 % MwSt.)	39,80 € [1,77 ^b ; 2,72 ^c] (16 % MwSt.) 40,94 € [1,77 ^b ; 2,72 ^c] (19 % MwSt.)
Anionenaustauscher		
Colesevelam (Cholestagel®) PZN: 03 390 728 625 mg 180 Filmtabletten	Monotherapie oder als Kombinationstherapie 200,19 € (16 % MwSt.) 205,37 € (19 % MwSt.)	187,66 € [1,77 ^b ; 10,76 ^d] (16 % MwSt.) 192,84 € [1,77 ^b ; 10,76 ^d] (19 % MwSt.)
Colestyramin (z. B. Colestyramin- ratiopharm®) PZN: 03 752 060 4 g 100 Dosisbeutel	Monotherapie oder als Kombinationstherapie 64,80 € ^a (16 % MwSt.) 66,47 € ^a (19 % MwSt.)	58,65 € [1,77 ^b ; 4,38 ^c] (16 % MwSt.) 60,32 € [1,77 ^b ; 4,38 ^c] (19 % MwSt.)
Teilpopulation B		
Evolocumab		
Evolocumab (Repatha®) PZN: 11 158 313 140 mg Injektionslösung 6 Fertigpens	Monotherapie oder als Kombinationstherapie 1.397,49 € (16 % MwSt.) 1.433,63 € (19 % MwSt.)	1.316,96 € [1,77 ^b ; 78,76 ^d] (16 % MwSt.) 1.353,10 € [1,77 ^b ; 78,76 ^d] (19 % MwSt.)
Evolocumab (Repatha®) PZN: 12 397 132 420 mg Injektionslösung 3 Patronen	1.512,33 € (16 % MwSt.) 1.551,44 € (19 % MwSt.)	1.425,23 € [1,77 ^b ; 85,33 ^d] (16 % MwSt.) 1.464,34 € [1,77 ^b ; 85,33 ^d] (19 % MwSt.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
LDL-Apherese		
	Monotherapie oder als Kombinationstherapie	
LDL-Apherese	Sachkostenpauschale: 869,20 € – 1.278,23 € Zusatzpauschale gemäß EBM-Katalog (GOP 13620): 16,37 €	869,20 € – 1.278,23 € 16,37 €
ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkenden Therapie		
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)		
Atorvastatin		
(z. B. Atorvastatin Hennig®)		
PZN: 09 533 264		
20 mg		
100 Filmtabletten		
	Monotherapie oder als Kombinationstherapie	
	16,25 € ^a (16 % MwSt.)	14,03 € [1,77 ^b ; 0,45 ^c] (16 % MwSt.)
	16,67 € ^a (19 % MwSt.)	14,45 € [1,77 ^b ; 0,45 ^c] (19 % MwSt.)
Atorvastatin		
(z. B. Atorvastatin Hennig®)		
PZN: 09 533 324		
80 mg		
100 Filmtabletten		
	Monotherapie oder als Kombinationstherapie	
	29,42 € ^a (16 % MwSt.)	26,14 € [1,77 ^b ; 1,51 ^c] (16 % MwSt.)
	30,18 € ^a (19 % MwSt.)	26,90 € [1,77 ^b ; 1,51 ^c] (19 % MwSt.)
Cholesterinresorptionshemmer		
Ezetimib		
(z. B. Ezetimib 1A-Pharma®)		
PZN: 13 828 924		
10 mg		
100 Tabletten		
	Monotherapie oder als Kombinationstherapie	
	44,29 € ^a (16 % MwSt.)	39,80 € [1,77 ^b ; 2,72 ^c] (16 % MwSt.)
	45,43 € ^a (19 % MwSt.)	40,94 € [1,77 ^b ; 2,72 ^c] (19 % MwSt.)
Anionenaustauscher		
Colesevelam		
(Cholestagel®)		
PZN: 03 390 728		
	Monotherapie oder als Kombinationstherapie	
	200,19 € (16 % MwSt.)	187,66 € [1,77 ^b ; 10,76 ^d] (16 % MwSt.)
	205,37 € (19 % MwSt.)	192,84 € [1,77 ^b ; 10,76 ^d] (19 % MwSt.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
625 mg 180 Filmtabletten		
Colestyramin (z. B. Colestyramin- ratiopharm®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie	
PZN: 03 752 060 4 g 100 Dosisbeutel	64,80 € ^a (16 % MwSt.) 66,47 € ^a (19 % MwSt.)	58,65 € [1,77 ^b ; 4,38 ^c] (16 % MwSt.) 60,32 € [1,77 ^b ; 4,38 ^c] (19 % MwSt.)
<p>^aFestbetrag ^bApothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V ^cGenerikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V ^dHerstellerrabatt nach § 130 a Abs. 1 SGB V</p> <p>^eDie Sachkostenpauschale der LDL-Apherese ist als Spanne dargestellt und wurde an Hand der frei verfügbaren Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen, der Umfrage des pharmazeutischen Unternehmers (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) aus dem Dossier vom 15.11.2015 zum Wirkstoff Alirocumab (Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) und den Maximalkosten aus dem aktuellsten G-BA Beschluss vom 02.05.2019 von Alirocumab (Erneute Nutzenbewertung § 14: Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) erstellt. Diese Maximalkosten basieren auf den dargestellten Sachkostenpauschalen des Dossiers von Alirocumab vom 15.11.2015 (Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) .[10; 11]. Eine Übersicht der Kostenpauschalen ist in Tabelle 3-19 abgebildet.</p> <p>EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); MwSt. = Mehrwertsteuer; PZN = Pharmazentralnummer; SGB = Sozialgesetzbuch</p>		

Tabelle 3-19: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für LDL-Apheresen

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	LDL-Apherese	Anmerkung
Berlin Stand: 01.04.2020 [12]	946,00 € – 997,00 €	946,00 € für Kaskadenfiltration, Membrandifferentialfiltration 997,00 € für LDL-Immunadsorption Die Preise gelten für Ersatzkrankenkassen, AOK, BKK, IKK

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	LDL-Apherese	Anmerkung
Baden-Württemberg Stand: 01.10.2019 [13]	869,20 €	869,20 € für LDL-Elimination (Ersatzkassen, Privatkassen)
Bayern Stand: 05.05.2015 [14]	970,00 €	970,00 € für LDL-Apherese (AOK Bayern)
Bremen Stand: 01.07.2020 [15]	900,00 € – 1.195,00 €	900,00 € für Kaskadenfiltration 1.195,00 € für H.E.L.P.-Dialyse
Hamburg Stand: 08.09.2020 [16]	869,20 € – 971,45 €	869,20 € für LDL-Apherese-Verfahren 971,45 € für H.E.L.P.-Apherese
Hessen Stand: 01.07.2020 [17]	1.050,00 € – 1.124,00 €	1.050,00 € für LDL-Apherese (IKK, BKK, Knappschaft) 1.050,00 € für LDL-Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung ^a 1.124,00 € für LDL-Apherese (LKK und KK Gartenbau)
Niedersachsen Stand: 04.09.2020 [18]	1.022,58 € – 1.124,84 €	1.022,58 € für LDL-Apherese (AOK, BKK, EKK, IKK, LKK, Knappschaft) 1.124,84 € für H.E.L.P.-Apherese (AOK, BKK, IKK, LKK, Knappschaft)
Nordrhein Stand: 08.07.2020 [19]	894,76 € – 910,10 €	894,76 € für Kaskadenfiltration 910,10 € für LDL-Apherese Die Preise gelten für AOK Rheinland, Betriebskrankenkassen, Innungskrankenkassen, Bundesknappschaft, Landwirtschaftliche Krankenkasse NRW und Ersatzkassen

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	LDL-Apherese	Anmerkung
Saarland Stand: 14.07.2020 [20]	920,33 €	920,33 € für LDL-Apherese
Sachsen Stand: 22.08.2005 [21]	985,00 €	985,00 € für LDL-Apherese Die Preise gelten für AEV, IKK Sachsen, AOK PLUS, AOK - zugleich handelnd für LKK MOD, See-Krankenkasse, AOK Sachsen, AOK - zugleich handelnd für Krankenkasse für den Gartenbau, VdAK, Knappschaft, Verwaltungsstelle Chemnitz, AOK, Krankenkasse für den Gartenbau, BKK-Landesverband Ost, Landesrepräsentanz Sachsen
Thüringen Stand: 21.08.2020 [22]	1.022,58 €	1.022,58 € für LDL-Apherese
Befragung aller KVen Stand: 04.05.2016 [23]	1.278,23 €	Der Höchstwert wurde aus dem G-BA Beschluss Alirocumab (Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 04.05.2016 entnommen.
<p>^a Lp(a) kann in Kombination mit LDL oder als alleinstehende Fettstoffwechselstörung auftreten. Die GOP (13622) der LDL-Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung entspricht derselben Höhe wie die der LDL-Apherese (GOP 13620).</p> <p>AEV = Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.; AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse; BKK = Betriebskrankenkasse; EKK = Ersatzkrankenkassen; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; GOP = Gebührenordnungsposition; H.E.L.P = Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation; IKK = Innungskrankenkasse; KK = Krankenkasse; KV = Kassenärztliche Vereinigung; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); LKK = Landwirtschaftliche Krankenkasse; LKK MOD = Landwirtschaftliche Krankenkasse Mittel- und Ostdeutschland; Lp(a) = Lipidprotein (a); NRW = Nordrhein-Westfalen; VdAK = Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V.</p>		

Dargestellt sind die öffentlich verfügbaren Daten zur Sachkostenpauschale der LDL-Apherese, welche auf den KV-Webseiten vorzufinden sind (Stand 15.09.2020). Angegeben sind die Kosten der Apherese-Behandlungen, die für die primäre Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) oder die gemischte Dyslipidämie in Frage kommen. Da die Behandlungen der Apherese patientenindividuell beantragt werden müssen, gibt es keine einheitliche

Sachkostenpauschale, sodass die KVen unterschiedliche Erstattungsbeträge für diese Behandlungen haben. Wie in Tabelle 3-19 dargestellt, haben KVen ebenfalls die Möglichkeit Selektivverträge mit einzelnen Krankenkassen für die Behandlung zu schließen, sodass sich daraus unterschiedliche Leistungserstattungsbeträge zusammensetzen. Des Weiteren wurde die Befragung zur Sachkostenpauschale aller KVen aus dem Dossier von Alirocumab aus Modul 3C (Beschluss 04.05.2016) berücksichtigt, da diese vom G-BA in weiteren Verfahren des Anwendungsgebiets der Hypercholesterinämie referenziert wird [12-23].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) auf Brutto-Ebene und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2020) entnommen [24]. Dargestellt wurden die Dosierungen mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen, die für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind. Für die nichtmedikamentöse Behandlung der LDL-Apherese wurde eine Recherche an Hand der frei verfügbaren Daten der Kostenpauschalen zu LDL-Apheresen in den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) durchgeführt und der Höchstwert aus dem G-BA Beschluss Alirocumab (Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 04.05.2016 entnommen. Zusätzlich wurde die Zusatzpauschale je LDL-Apherese gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog dargestellt (Stand Q3/2020) [25]. Eine Übersicht der Kostenpauschalen ist in Tabelle 3-19 abgebildet.

Die Angaben der Kosten pro Packung vom jeweiligen AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-18 errechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V
- Für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, wurden jeweils pro Packung eines Fertigarzneimittels 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V abgezogen.
- Bei Arzneimitteln mit Festbetrag wurde der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % abgezogen, welcher am Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer von 16 % bzw. 19 % berechnet wurde.
- Bei Arzneimitteln ohne Festbetrag wurde der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 %, in Übereinstimmung mit der Lauer-Taxe, abgezogen, welcher am Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer von 16 % bzw. 19 % berechnet wurde.

Der zum 01.10.2020 in Kraft getretene Festbetrag für die Wirkstoffkombination Statin/Ezetimib bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da dieser nicht zu geringeren Kosten führt als die der freien Kombination von Statin und Ezetimib.

Zu bewertendes Arzneimittel

Bempedoinsäure (NILEMDO®)

Der Apothekenverkaufspreis der Bempedoinsäure mit einer Wirkstärke von 180 mg je Filmtablette bei einer Packungsgröße von 28 Stück beträgt 132,58 € (16 % MwSt.) bzw. 136,01 € (19 % MwSt.). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6,92 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 123,89 € (16 % MwSt.) bzw. 127,32 € (19 % MwSt.) pro Packung an [24].

Die zVT ist ebenfalls Teil der Behandlung, wenn Bempedoinsäure als Kombinationstherapie eingesetzt wird, sodass die Wirkstoffe sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT in den folgenden Abschnitten erläutert sind.

Teilpopulation A

Statine

z. B. *Atorvastatin (Atorvastatin Hennig®)*

Atorvastatin ist Bestandteil der Festbetragsgruppe in Stufe zwei, sodass der dargestellte Apothekenverkaufspreis dem Festbetragspreis aus dieser Stufe entspricht [24]

Für die untere Spanne werden 10 mg pro Tag benötigt. Atorvastatin wird als Filmtablette mit Bruchkerbe bei der Dosierung von 20 mg, 40 mg und 80 mg vertrieben. Da lediglich die wirtschaftlichsten Packungen herangezogen werden, wird mit der 20 mg- Filmtablette unter Verwendung einer halben Filmtablette täglich und einer Packungsgröße von 100 Stück gerechnet. Der Apothekenverkaufspreis bei einer Wirkstärke von 20 mg je Filmtablette und einer Packungsgröße von 100 Stück beträgt 16,25 € (16 % MwSt.) bzw. 16,67 € (19 % MwSt.). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,45 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 14,03 € (16 % MwSt.) bzw. 14,45 € (19 % MwSt.) an [24].

Für die obere Spanne werden 80 mg pro Tag benötigt. Der Apothekenverkaufspreis bei einer Wirkstärke von 80 mg je Filmtablette und einer Packungsgröße von 100 Stück beträgt 29,42 € (16 % MwSt.) bzw. 30,18 € (19 % MwSt.). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,51 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 26,14 € (16 % MwSt.) bzw. 26,90 € (19 % MwSt.) an [24].

Cholesterinresorptionshemmer

z. B. *Ezetimib (Ezetimib IA-Pharma®)*

Ezetimib ist in einer Festbetragsgruppe Stufe eins gruppiert, sodass der dargestellte Apothekenverkaufspreis dem Festbetrag aus dieser Stufe entspricht [24].

Der Apothekenverkaufspreis von Ezetimib bei einer Wirkstärke von 10 mg und einer Packungsgröße von 100 Stück beträgt 44,29 € (16 % MwSt.) bzw. 45,43 € (19 % MwSt.). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (2,72 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 39,80 € (16 % MwSt.) bzw. 40,95 € (19 % MwSt.) an [24].

Anionenaustauscher

Colesevelam (Cholestagel®)

Die Monotherapie und die Kombinationstherapie bei Colesevelam unterscheiden sich lediglich durch die Anzahl der eingenommenen Filmtabletten. Der Apothekenverkaufspreis für die wirtschaftlichste Packung mit 180 Stück ist identisch. Demnach ist die Differenzierung der Therapiearten bei der Kostendarstellung nach Packung nicht notwendig [4].

Der Apothekenverkaufspreis von Colesevelam bei einer Wirkstärke von 625 mg und einer Packungsgröße von 180 Stück beträgt 200,19 € (16 % MwSt.) bzw. 205,37 € (19 % MwSt.). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Herstellerrabatt nach § 130 a Abs. 1 SGB V (10,76 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 187,66 € (16 % MwSt.) bzw. 192,84 € (19 % MwSt.) an [24].

z. B. *Colestyramin (Colestyramin-ratiopharm)*

Colestyramin ist in einer Festbetragsgruppe Stufe zwei gruppiert, sodass der dargestellte Apothekenverkaufspreis dem Festbetrag aus dieser Stufe entspricht [24].

Die Einzeldosierungen von Colestyramin sind in Dosisbeutel á 4 g verpackt. Der Apothekenverkaufspreis von Colestyramin bei einer Packungsgröße von 100 Dosisbeutel beträgt 64,80 € (16 % MwSt.) bzw. 66,47 € (19 % MwSt.). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (4,38 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 58,65 € (16 % MwSt.) bzw. 60,32 € (19 % MwSt.) an [24].

Teilpopulation B

Laut festgelegter zVT für Teilpopulation B wird der PCSK9i Evolocumab oder die LDL-Apherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angewendet. Die begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapien sind für die gesamte Zielpopulation anzuwenden und bereits für Teilpopulation A dargestellt, sodass auf die Darstellung in Teilpopulation B verzichtet wird.

Evolocumab

Evolocumab (Repatha®)

Der Apothekenverkaufspreis von Evolocumab bei einer Wirkstärke von 140 mg als Injektionslösung im Fertigpen bei einer Packungsgröße von 6 Stück beträgt 1.397,49 € (16 % MwSt.) bzw. 1.433,63 € (19 % MwSt.). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Herstellerrabatt nach § 130 a Abs. 1 SGB V (78,76 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.316,96 € (16 % MwSt.) bzw. 1.353,10 € (19 % MwSt.) an [24].

Der Apothekenverkaufspreis von Evolocumab bei einer Wirkstärke von 420 mg als Injektionslösung in einer Patrone bei einer Packungsgröße von 3 Stück beträgt 1.512,33 € (16 % MwSt.) bzw. 1.551,44 € (19 % MwSt.). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Herstellerrabatt nach § 130 a Abs. 1 SGB V (85,33 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.425,23 € (16 % MwSt.) bzw. 1.464,34 € (19 % MwSt.) an [24].

LDL-Apherese

Die Kosten für die nichtmedikamentöse Behandlung der LDL-Apherese wurden anhand der frei verfügbaren Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen und der Befragung aller KVen aus dem Verfahren von Alirocumab erstellt. Die untere Spanne beträgt 869,20 € und die obere Spanne beträgt 1.278,23 €. Eine Übersicht der Kostenpauschalen ist in Tabelle 3-19 abgebildet. Eine Zusatzpauschale für die LDL-Apherese gemäß EBM-Katalog ist für jede Behandlung mit 16,37 € (GOP 13620) zu berechnen. Demnach fallen Gesamtkosten pro Behandlung zu Lasten der GKV in der unteren Spanne in Höhe von 885,57 € und in der oberen Spanne in Höhe von 1.294,60 € an [25].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Bempedoinsäure				
Bempedoinsäure (NILEMDO®)	Monotherapie oder als Add-on			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin	Kombinationstherapie			

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
(z. B. Atorvastatin Hennig®)	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®)	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Anionenaustauscher				
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®)	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
Teilpopulation A: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind.				
Teilpopulation B: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.				
Teilpopulation A				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Anionenaustauscher				
Colesevelam (Cholestagel®)	Monotherapie			
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Teilpopulation B				
Evolocumab				
Evolocumab (Repatha®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Monotherapie oder als Kombinationstherapie			
	Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		GKV-Leistungen an.		
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Identifikation der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen auf notwendige Zusatzleistungen, die unmittelbar im Zusammenhang mit den Arzneimitteln erbracht werden müssen, durchsucht. Es wurden keine Leistungen identifiziert, die sich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT regelhaft unterscheiden oder über das Maß der üblichen Aufwendungen (beispielsweise Routine-Blutbilduntersuchungen) im Verlauf der Behandlung hinausgehen. Es fallen somit keine zusätzlichen GKV-Kosten an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das Add-on-Therapeutikum Bempedoinsäure identifiziert.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle

3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
<u>Bempedoinsäure</u>			
Bempedoinsäure (NILEMDO®)	Monotherapie oder als Add-on		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®)	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®)	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
Anionenaustauscher			
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®)	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>			
<p>Teilpopulation A: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht- familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Teilpopulation B: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht- familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p>			

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
Teilpopulation A			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
Anionenaustauscher			
Colesevelam (Cholestagel®)	Monotherapie		
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
Teilpopulation B			
Evolocumab			
Evolocumab (Repatha®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	Monotherapie oder als Kombinationstherapie		
	Teilpopulation B	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>					
Bempedoinsäure					
Bempedoinsäure (NILEMDO®)	Monotherapie oder als Add-on				
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	1.614,99 € (16 % MwSt.) bzw. 1.659,71 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	1.614,99 € (16 % MwSt.) bzw. 1.659,71 € (19 % MwSt.)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)					
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®)	Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	25,60 € – 95,41 € (16 % MwSt.) bzw. 26,37 € – 98,19 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	25,60 € – 95,41 € (16 % MwSt.) bzw. 26,37 € – 98,19 € (19 % MwSt.)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®)	Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	145,27 € (16 % MwSt.) bzw. 149,43 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	145,27 € (16 % MwSt.) bzw. 149,43 € (19 % MwSt.)
Anionenaustauscher					
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	1.522,13 € – 2.283,20 € (16 % MwSt.) bzw. 1.564,15 € – 2.346,22 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	1.522,13 € – 2.283,20 € (16 % MwSt.) bzw. 1.564,15 € – 2.346,22 € (19 % MwSt.)
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®)	Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A und Teilpopulation B	214,07 € – 1.284,44 € (16 % MwSt.) bzw. 220,17 € – 1.321,01 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	214,07 € – 1.284,44 € (16 % MwSt.) bzw. 220,17 € – 1.321,01 € (19 % MwSt.)
Minimum: Bempedoinsäure (Monotherapie)					
Bempedoinsäure (NILEMDO®)	Teilpopulation A und Teilpopulation B	1.614,99 € (16 % MwSt.) bzw. 1.659,71 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	1.614,99 € (16 % MwSt.) bzw. 1.659,71 € (19 % MwSt.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Maximum: Bempedoinsäure als Add-on mit Statin, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher					
Bempedoinsäure + Atorvastatin + Ezetimib + Colesevelam	Teilpopulation A und Teilpopulation B	4.138,87 € (16 % MwSt.) bzw. 4.253,55 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	4.138,87 € (16 % MwSt.) bzw. 4.253,55 € (19 % MwSt.)
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>					
Teilpopulation A: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind.					
Teilpopulation B: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.					
Teilpopulation A					
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)					
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A	25,60 € – 95,41 € (16 % MwSt.) bzw. 26,37 € – 98,19 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	25,60 € - 95,41 € (16 % MwSt.) bzw. 26,37 € - 98,19 € (19 % MwSt.)
Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A	145,27 € (16 % MwSt.) bzw. 149,43 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	145,27 € (16 % MwSt.) bzw. 149,43 € (19 % MwSt.)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Anionenaustauscher					
Colesevelam (Cholestagel®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A	1.522,13 € – 2.663,73 € (16 % MwSt.) bzw. 1.564,15 € – 2.737,26 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	1.522,13 € – 2.663,73 € (16 % MwSt.) bzw. 1.564,15 € – 2.737,26 € (19 % MwSt.)
Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®)	Monotherapie oder als Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A	214,07 € - 1.284,44 € (16 % MwSt.) bzw. 220,17 € – 1.321,01 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	214,07 € - 1.284,44 € (16 % MwSt.) bzw. 220,17 € – 1.321,01 € (19 % MwSt.)
Minimum: Statin (Monotherapie)					
Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig®)	Teilpopulation A	25,60 € (16 % MwSt.) bzw. 26,37 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	25,60 € (16 % MwSt.) bzw. 26,37 € (19 % MwSt.)
Maximum: Statin + Cholesterinresorptionshemmer + Anionenaustauscher					
Atorvastatin + Ezetimib + Colesevelam	Teilpopulation A	2.523,88 € (16 % MwSt.) bzw. 2.593,84 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	2.523,88 € (16 % MwSt.) bzw. 2.593,84 € (19 % MwSt.)
Teilpopulation B					
Evolocumab					
Evolocumab	Monotherapie oder als Kombinationstherapie				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
(Repatha®)	Teilpopulation B	5.700,92 € – 5.706,83 € (16 % MwSt.) bzw. 5.857,36 € – 5.863,43 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	5.700,92 € – 5.706,83 € (16 % MwSt.) bzw. 5.857,36 € – 5.863,43 € (19 % MwSt.)
LDL-Apherese					
LDL-Apherese ^a	Monotherapie oder als Kombinationstherapie				
	Teilpopulation B	23.024,82 € – 67.319,20 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	23.024,82 € – 67.319,20 €
Minimum: Evolocumab (Monotherapie)					
Evolocumab (Repatha®)	Teilpopulation B	5.700,92 € – 5.706,83 € (16 % MwSt.) bzw. 5.857,36 € – 5.863,43 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	5.700,92 € – 5.706,83 € (16 % MwSt.) bzw. 5.857,36 € – 5.863,43 € (19 % MwSt.)
Maximum: LDL-Apherese + Statin + Cholesterinresorptionshemmer + Anionenaustauscher					
LDL-Apherese + Atorvastatin + Ezetimib + Colesevelam	Teilpopulation B	69.843,08 € (16 % MwSt.) bzw. 69.913,04 € (19 % MwSt.)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	69.843,08 € (16 % MwSt.) bzw. 69.913,04 € (19 % MwSt.)
<p>^aDie Spanne der Arzneimittelkosten sowie der Jahrestherapiekosten pro Patient für die LDL-Apherese stellt die Spanne der Sachkostenpauschale (869,20 € – 1 278,23 €) aus Tabelle 3-19 und der Zusatzpauschale (16,37 €) der LDL-Apherese gemäß EBM-Katalog (Stand Quartal 3/2020) bei wöchentlicher Behandlung dar (GOP 13620) [7; 25].</p> <p>EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GOP = Gebührenordnungsposition; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); MwSt = Mehrwertsteuer</p>					

Die Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 3-23 dargestellt. Die Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [26].

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten erfolgten anhand von zwei Tabellen. Die Dosierungen und Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT sowie der Behandlungsmodus für die nichtmedikamentöse Therapie der LDL-Apherese wurden aus Tabelle 3-15 herangezogen. Als Grundlage der Kostendarstellung wurden die Kosten pro Packung aus Tabelle 3-18 entnommen. Die minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten der jeweiligen Arzneimittel entsprechen der Dosierungsspanne. Die Darstellung der minimalen und maximalen Kosten für das zu bewertende Arzneimittel stellen die untere Spanne der Bempedoinsäure als Monotherapie und die obere Spanne der Kombinationsmöglichkeit aus Bempedoinsäure, Statin, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher in der maximalen Dosierung dar. Die Darstellung der minimalen und maximalen Kosten für Teilpopulation A stellt die untere Spanne des Statins in der geringsten Dosierung als Monotherapie und die obere Spanne des Statins in Kombination mit einem Cholesterinresorptionshemmer und einem Anionenaustauscher in der maximalen Dosierung dar. Der zum 01.10.2020 in Kraft getretene Festbetrag für die Wirkstoffkombination Statin/Ezetimib bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da dieser nicht zu geringeren Kosten führt als die der freien Kombination von Statin und Ezetimib. Die Darstellung der minimalen und maximalen Kosten für Teilpopulation B stellt die untere Spanne Evolocumab als Monotherapie und die obere Spanne die einwöchentliche LDL-Apherese Behandlung in Kombination mit einem Statin, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher in der Maximaldosierung dar.

Zu bewertendes Arzneimittel

Bempedoinsäure (NILEMDO®)

Aufgrund der Kombinationsmöglichkeiten bei dem zu bewertenden Arzneimittel, wird die Monotherapie der Bempedoinsäure als minimale und die Bempedoinsäure als Add-on in Kombination mit einem Statin, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher als maximale Jahrestherapiekosten dargestellt. Weitere Kombinationsmöglichkeiten, z. B. mit nur einer lipidsenkenden Therapie, fallen innerhalb dieser Spanne und werden daher nicht in der Tabelle dargestellt.

Teilpopulation A

Die Monotherapie des Statins Atorvastatin wird in der minimalen Dosierung von 10 mg und in der höchsten Dosierung von 80 mg in Kombination mit einem Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher, jeweils in höchster Dosierung, als maximale Jahrestherapiekosten

dargestellt. Weitere Kombinationsmöglichkeiten der lipidsenkenden Therapien der zVT fallen innerhalb dieser Spanne und werden daher nicht in der Tabelle dargestellt.

Aufgrund der unterschiedlichen Dosierung bei der Monotherapie und Kombinationstherapie bei Colesevelam kommt es zu verschiedenen Jahrestherapiekosten, sodass beide Therapiearten bei den Anionenaustauschern separat dargestellt sind.

Die Monotherapie und Kombinationstherapie von Colestyramin haben dieselben Dosierungsspannen von 4 g – 24 g, sodass hierfür die Jahrestherapiekosten beider Therapiearten zusammen dargestellt werden.

Teilpopulation B

Die zVT für Teilpopulation B lautet Evolocumab oder LDL-Apherese und ggf. weitere lipidsenkenden Therapien. Die Monotherapie von Evolocumab stellt die untere Spanne und die LDL-Apherese mit allen möglichen maximal tolerierten lipidsenkenden Therapien die obere Spanne der Jahrestherapiekosten dar.

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.

Die erwarteten Versorgungsanteile für NILEMDO® hängen von diversen Faktoren ab, unter anderem von Patientencompliance, Kontraindikationen, Therapieabbrüche und ambulanter oder stationärer Versorgung.

Patientencompliance

Aufgrund der oralen Darreichungsform und der guten Verträglichkeit der Bempedoinsäure ist eine hohe Therapieadhärenz zu erwarten.

Kontraindikationen

Die Anwendung von Bempedoinsäure ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
- Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 der Fachinformation) [1].

Studienprogramm Bempedoinsäure: Therapieabbruchrate

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels können sowohl eine Progression der Erkrankung als auch nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen haben, die jeweils zu einem Therapieabbruch führen. Die Therapieabbrüche sind nicht spezifisch auf die Bempedoinsäure zurückzuführen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Erkrankung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie wird regelhaft in der ambulanten Versorgung betreut, weshalb stationäre Leistungen als vernachlässigbar betrachtet und nicht weiter berücksichtigt werden.

Aufgrund der Unsicherheit der Prävalenz der Erkrankung lassen sich keine konkreten Versorgungsanteile ableiten.

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.

Ein konkreter Versorgungsanteil kann nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es wird daher darauf verzichtet mögliche Änderungen der Jahrestherapiekosten vorzunehmen.

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.

Die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.3 diente dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodi, Behandlungsdauer, sowie den Verbrauch und die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, sodass eine realistische Einschätzung der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV dargestellt wird. Für den Abschnitt 3.3. wurde keine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

Abschnitt 3.3.1:

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Bei den Statinen erfolgte dies exemplarisch [1; 2; 4-6; 8]. Der Behandlungsmodus der LDL-Apherese wurde der Publikation *Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland* aus dem Jahr 2016 entnommen [7].

Abschnitt 3.3.2:

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden auf Basis der Fachinformationen, mit Ausnahme der nichtmedikamentösen Therapie der LDL-Apherese, für das Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) und gemischte Dyslipidämie bestimmt. Die Anzahl der Behandlungen der LDL-Apherese wurden Tabelle 3-19 entnommen. Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch erfolgten anhand der Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-15 und deren Multiplikation mit den Angaben zu den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-16.

Abschnitt 3.3.3:

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der AVP auf Brutto-Ebene des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2020) entnommen [24]. Für die nichtmedikamentöse Behandlung der LDL-Apherese wurde eine Recherche anhand der frei verfügbaren Daten der Kostenpauschalen zur LDL-Apherese in den Kassenärztlichen Vereinigungen durchgeführt und in Tabelle 3-19 aufgeführt. Zusätzlich wurde die Zusatzpauschale je LDL-Apherese gemäß EBM-Katalog dargestellt (Stand Q3/2020) [25].

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden für die Bempedoinsäure (NILEMDO®) aus der Fachinformation (Stand: Juni 2020) entnommen [1]. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zVT wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2; 4-6; 8]. Für die nichtmedikamentöse LDL-Apherese wurden die Angaben aus der Publikation *Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland* aus dem Jahr 2016 referenziert [7].

Abschnitt 3.3.5:

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zVT resultieren aus der Zusammenführung der Informationen der Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6:

Die Angaben wurden für die Bempedoinsäure (NILEMDO®) aus der Fachinformation (Stand: Juni 2020) entnommen [1].

3.3.7 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Stand: Juni 2020. Fachinformation Nilemdo®.
2. Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG 2020. Atorvastatin Hennig® 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten - Stand: März 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. 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 Ordnungsweise 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.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2018. Cholestagel® 625 mg Filmtabletten - Stand: November 2018.
5. ratiopharm GmbH 2018. Colestyramin-ratiopharm® - Stand: August 2018, Version 2.
6. Amgen GmbH 2020. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen und 420 mg Injektionslösung in einer Patrone - Stand: April 2020.
7. Ertl, J., Parhofer, K.G. & Dippel, F., 2016. Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland - Stand: November 2016.
8. 1 A Pharma GmbH 2019. Ezetimib - 1 A Pharma 10 mg Tabletten - Stand: Februar 2019.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung - Stand: April 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse).
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab (Praluent®) - Modul 3A.
12. Kassenärztliche Vereinigung Berlin (KV Berlin) 2020. Pseudonummernliste - Stand: April 2020.
13. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg (KVBW) 2019. Regionale GOP 2020/04 - Stand: April 2020.
14. Kassenärztliche Vereinigung Bayern (KV Bayern) 2015. Vereinbarung zur Abgeltung von Sachkosten u.a. im Zusammenhang mit ambulanten Operationen; Anlage 8 - Stand: Mai 2015.
15. Kassenärztliche Vereinigung Bremen (KV Bremen) 2020. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung - Stand: Juli 2020.
16. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg (KV Hamburg) 2020. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg - Stand: September 2020.
17. Kassenärztliche Vereinigung Hessen (KV Hessen) 2020. Hessenspezifische Gebührenordnungspositionen - Stand: Juli 2020.
18. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen (KV Niedersachsen) 2020. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungspositionen in Niedersachsen - Stand: September 2020.
19. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KV Nordrhein) 2020. Übersicht der Symbolnummern und weiteren Einzelleistungen - Stand: Juli 2020.
20. Kassenärztliche Vereinigung Saarland (KV Saarland) 2020. Regionale Abrechnungsziffern - Stand: Juli 2020.
21. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen (KV Sachsen) 2005. Vereinbarung über die Vergütung von Sach- und Dienstleistungen bei der ambulanten Durchführung von Apheresen - Stand: August 2005.
22. Kassenärztliche Vereinigung Thüringen (KV Thüringen) 2020. Besondere Gebührenordnungspositionen KVT - Stand: August 2020.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Geltende Fassung: 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 - Alirocumab - Stand Mai 2016.
24. Lauer-Fischer GmbH 2020. LAUER-TAXE® Online 4.0 - Stand: 15.09.2020.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2020.
26. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH 2020. Excel zur Kostenberechnung Modul 3A

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Bempedoinsäure (NILEMDO®) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation) [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene NILEMDO®-Dosis ist eine Filmtablette mit 180 mg einmal täglich.

Gleichzeitige Therapie mit Simvastatin

Wenn NILEMDO® gleichzeitig mit Simvastatin angewendet wird, sollte die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich (oder 40 mg täglich für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, die ihre Behandlungsziele mit geringeren Dosen nicht erreicht haben und wenn der Nutzen voraussichtlich gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt) begrenzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) liegen nur wenige Daten vor, und dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) wurden nicht untersucht. Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn NILEMDO® angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) liegen keine Daten vor. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NILEMDO® bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Jede Filmtablette ist oral mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Tablette ist im Ganzen zu schlucken.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzielles Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen

Bempedoinsäure erhöht die Plasmakonzentrationen von Statinen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die NILEMDO® als adjuvante Therapie zu einem Statin erhalten, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung hoher Statin-Dosen zu überwachen. Statine verursachen gelegentlich eine Myopathie. In seltenen Fällen kann die Myopathie die Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen als sekundärer Effekt einer Myoglobinurie annehmen und zum Tod führen.

Alle Patienten, die NILEMDO® zusätzlich zu einem Statin erhalten, sind auf das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie hinzuweisen und sind anzuweisen, alle ungeklärten Muskelschmerzen, jede Muskelempfindlichkeit bzw. jede Muskelschwäche unverzüglich zu melden. Wenn diese Symptome auftreten, während ein Patient die Behandlung mit NILEMDO® und einem Statin erhält, sind eine geringere Maximaldosis desselben Statins oder ein alternatives Statin bzw. das Absetzen von NILEMDO® und die Einleitung einer alternativen lipidsenkenden Therapie unter engmaschiger Überwachung der Lipidspiegel und der Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen. Wenn eine Myopathie anhand eines

Kreatinphosphokinase (CPK)-Spiegels $> 10 \times$ obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) bestätigt wird, sind NILEMDO[®] und alle Statine, die der Patient gleichzeitig einnimmt, unverzüglich abzusetzen.

Myositis mit einem CPK-Spiegel $> 10 \times$ ULN wurde im Zusammenhang mit Bempedoinsäure und einer Hintergrundtherapie mit 40 mg Simvastatin in seltenen Fällen berichtet. Simvastatin-Dosen von > 40 mg dürfen in Kombination mit NILEMDO[®] nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum

Bempedoinsäure kann den Harnsäurespiegel im Serum aufgrund einer Hemmung des renal-tubulären OAT2 erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verschlimmern sowie zu einer Verschlimmerung von Gicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. Prädisposition für Gicht führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit NILEMDO[®] ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt.

Erhöhte Leberenzyme

In klinischen Prüfungen wurden Erhöhungen der Leberenzyme Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) auf $> 3 \times$ ULN im Zusammenhang mit Bempedoinsäure berichtet. Diese Erhöhungen waren bisher asymptomatisch und nicht mit Erhöhungen des Bilirubins auf $\geq 2 \times$ ULN oder einer Cholestase assoziiert und haben sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Absetzen der Therapie wieder auf den Ausgangswert normalisiert. Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit NILEMDO[®] ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf $> 3 \times$ ULN persistiert (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Bempedoinsäure bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) vor, und dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden bisher nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich sein, wenn NILEMDO[®] angewendet wird.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patientinnen sind anzuweisen, die Einnahme von NILEMDO[®] vor dem Abbruch der Anwendung von Verhütungsmaßnahmen zu beenden, wenn sie beabsichtigen, schwanger zu werden.

Sonstige Bestandteile

NILEMDO® enthält Lactose. Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder der Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 180 mg Filmtablette (Tagesdosis), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Bempedoinsäure

Transportervermittelte Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen legen nahe, dass Bempedoinsäure, ebenso wie ihr aktiver Metabolit und Glucuronidform, keine Substrate allgemein beschriebener Arzneimitteltransporter sind, mit Ausnahme von Bempedoinsäure-Glucuronid, bei dem es sich um ein OAT3-Substrat handelt.

Probenecid

Probenecid, ein Inhibitor der Glucuronidkonjugation, wurde untersucht, um die potenzielle Wirkung dieser Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Bempedoinsäure zu bewerten. Die Anwendung von Bempedoinsäure 180 mg zusammen mit Probenecid im Steady-State führte zu einem 1,7-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve, AUC) von Bempedoinsäure und zu einem 1,9-fachen Anstieg der AUC des aktiven Metaboliten von Bempedoinsäure (ESP15228). Ein solcher Anstieg ist klinisch nicht bedeutsam und hat keine Auswirkungen auf die Dosierungsempfehlungen.

Auswirkungen von Bempedoinsäure auf andere Arzneimittel

Statine

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Bempedoinsäure 180 mg und Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 80 mg, Pravastatin 80 mg und Rosuvastatin 40 mg wurden in klinischen Prüfungen untersucht. Die Anwendung einer Einzeldosis Simvastatin 40 mg zusammen mit Bempedoinsäure 180 mg im Steady-State führte zu einem 2-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bempedoinsäure 180 mg wurde ein 1,4- bis 1,5- facher Anstieg der AUC von Atorvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin (gegeben als Einzeldosen) und/oder ihrer Hauptmetaboliten beobachtet. Ein höherer Anstieg wurde beobachtet, wenn diese Statine gleichzeitig mit einer supratherapeutischen Dosis von 240 mg Bempedoinsäure angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Transportervermittelte Wechselwirkungen

Bempedoinsäure und sein Glucuronid führen in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von

Bempedoinsäure und Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1 oder OATP1B3 sind (d. h. Bosentan, Fimasartan, Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir und Statine wie Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin und Simvastatin [siehe Abschnitt 4.4]), kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Bempedoinsäure inhibiert OAT2 *in vitro*, wobei es sich möglicherweise um den Mechanismus handelt, der für geringfügige Erhöhungen des Serumkreatinins und der Harnsäure verantwortlich ist (siehe Abschnitt 4.8). Die Inhibition von OAT2 durch Bempedoinsäure kann außerdem potenziell die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von OAT2 sind. Bempedoinsäure kann ferner in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OAT3 führen.

Ezetimib

Die AUC und C_{\max} von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und seiner Glucuronidform) und Ezetimib-Glucuronid stiegen um den Faktor 1,6 bzw. 1,8 an, wenn eine Ezetimib-Einzeldosis zusammen mit Bempedoinsäure im Steady-State eingenommen wurde. Diese Erhöhung ist wahrscheinlich auf eine Inhibition von OATP1B1 durch Bempedoinsäure zurückzuführen, die zu einer geringeren Aufnahme in der Leber und somit zu einer verminderten Elimination von Ezetimib-Glucuronid führt. Die Erhöhungen der AUC und C_{\max} von Ezetimib betragen weniger als 20 %. Diese Anstiege sind nicht klinisch bedeutsam und haben keinen Einfluss auf die Dosierungsempfehlungen.

Andere untersuchte Wechselwirkungen

Bempedoinsäure hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Metformin oder auf die Pharmakokinetik des oralen Kontrazeptivums Norethindron/Ethinylestradiol.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

NILEMDO[®] ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Bempedoinsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Bempedoinsäure haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Da Bempedoinsäure die Cholesterinsynthese und möglicherweise die Synthese anderer Cholesterinderivate, die für die normale Entwicklung des Fötus benötigt werden, vermindert, kann NILEMDO[®] bei Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen. NILEMDO[®] ist vor der Konzeption bzw. ab der Feststellung einer Schwangerschaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bempedoinsäure bzw. deren Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Aufgrund des Potenzials für schädliche Auswirkungen dürfen Frauen, die NILEMDO[®] einnehmen, ihre Kinder nicht stillen. NILEMDO[®] ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von NILEMDO[®] auf die Fertilität des Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien werden keine Auswirkungen auf die Reproduktion oder die Fertilität im Zusammenhang mit NILEMDO[®] erwartet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NILEMDO[®] hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Bempedoinsäure wurde in 4 kontrollierten, klinischen Phase-3-Studien (N = 3 621) unter Einschluss von Patienten mit Hypercholesterinämie bei der maximal verträglichen Statin-Dosis (2 Studien; n = 3 008) sowie Patienten, die keine oder niedrig dosierte Statine erhielten (2 Studien, n = 613), untersucht. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Schlüsselstudien im Zusammenhang mit Bempedoinsäure waren Hyperurikämie (3,8 %), Schmerzen in einer Extremität (3,1 %) und Anämie (2,5 %). Mehr Patienten unter Bempedoinsäure als unter Placebo brachen die Behandlung aufgrund von Muskelkrämpfen (0,7 % versus 0,3 %), Diarrhö (0,5 % versus < 0,1 %), Schmerzen in einer Extremität (0,4 % versus 0) und Übelkeit (0,3 % versus 0,2 %) ab, wenngleich die Unterschiede zwischen Bempedoinsäure und Placebo nicht signifikant waren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Bempedoinsäure berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-24 nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorien
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig
	Hämoglobin erniedrigt	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht	Häufig
	Hyperurikämie ^a	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Gelegentlich
	Werte im Leberfunktionstest erhöht	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in einer Extremität	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich
	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich
	Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	Gelegentlich
^a Hyperurikämie beinhaltet Hyperurikämie und Harnsäure im Blut erhöht		
SOC = System Organ Class (Systemorganklasse)		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Erhöhte Leberenzyme*

Erhöhungen der Serumtransaminasen (AST und/oder ALT) wurden im Zusammenhang mit Bempedoinsäure berichtet. In kontrollierten klinischen Studien betrug die Inzidenz von Erhöhungen ($\geq 3 \times \text{ULN}$) der Konzentrationen der Lebertransaminasen 0,7 % bei mit

Bempedoinsäure behandelten Patienten und 0,3 % bei Placebo. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren nicht mit anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum

Erhöhungen des Harnsäurespiegels im Serum wurden in klinischen Studien mit Bempedoinsäure beobachtet, und zwar möglicherweise im Zusammenhang mit einer Inhibition des renal-tubulären OAT2 (siehe Abschnitt 4.5). In den gepoolten placebokontrollierten Studien wurde in Woche 12 ein mittlerer Anstieg der Harnsäure von 0,8 mg/dl (47,6 Mikromol/l) verglichen mit dem Ausgangswert im Zusammenhang mit Bempedoinsäure beobachtet. Die Erhöhungen des Harnsäurespiegels im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf, und die Werte gingen nach dem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück. Gicht wurde bei 1,4 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). In beiden Behandlungsgruppen hatten Patienten, die über Gicht berichteten, mit höherer Wahrscheinlichkeit Gicht in der Anamnese und/oder Ausgangs-Harnsäurespiegel über der ULN.

Auswirkungen auf den Kreatinin- und den Blut-Harnstoff-Stickstoff-Spiegel im Serum

Es wurde gezeigt, dass Bempedoinsäure den Kreatinin- und den Blut-Harnstoff-Stickstoff (Blood Urea Nitrogen, BUN)-Spiegel im Serum erhöht. In den gepoolten placebokontrollierten Studien wurden in Woche 12 ein mittlerer Anstieg des Kreatininspiegels im Serum von 0,05 mg/dl (4,4 Mikromol/l) und ein mittlerer Anstieg des BUN-Spiegels im Serum von 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) verglichen mit dem Ausgangswert im Zusammenhang mit Bempedoinsäure beobachtet. Die Erhöhungen des Kreatinins und des BUN im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf; daraufhin blieben die Werte stabil und gingen nach einem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Die beobachteten Erhöhungen des Kreatininspiegels im Serum stehen möglicherweise im Zusammenhang mit der Inhibition der OAT2-abhängigen renal-tubulären Sekretion von Kreatinin durch Bempedoinsäure (siehe Abschnitt 4.5), was eine dem Arzneimittel inhärente Substratwechselwirkung darstellt und nicht auf eine sich verschlechternde Nierenfunktion hinzuweisen scheint. Dieser Effekt ist zu berücksichtigen, wenn Veränderungen der geschätzten Kreatinin-Clearance bei Patienten unter NILEMDO[®]-Therapie interpretiert werden, und zwar insbesondere bei Patienten mit Erkrankungen oder Arzneimitteltherapien, die eine Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance erfordern.

Erniedrigtes Hämoglobin

In klinischen Studien mit Bempedoinsäure wurden Verminderungen des Hämoglobins beobachtet. In den gepoolten placebokontrollierten Studien wurde eine Verminderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 20 g/l und auf $<$ untere Normgrenze (Lower Limit of Normal, LLN) bei 4,6 % der Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 1,9 % der Patienten unter Placebo beobachtet. Verminderungen des Hämoglobins um mehr als 50 g/l und auf $<$ LLN wurden in den Bempedoinsäure- und Placebogruppen mit ähnlicher Inzidenz

berichtet (0,2 % bzw. 0,2 %). Die Verminderungen des Hämoglobins traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf, und die Werte normalisierten sich nach einem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte. Unter Patienten, die zum Studienbeginn normale Hämoglobinwerte aufwiesen, traten bei 1,4 % der Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 0,4 % der Patienten in der Placebogruppe während der Behandlung Hämoglobinwerte unterhalb der LLN auf. Anämie wurde bei 2,5 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Ältere Population

Von den 3 621 Patienten, die in den placebokontrollierten Studien mit Bempedoinsäure behandelt wurden, waren 2 098 (58 %) > 65 Jahre alt. Zwischen der älteren und der jüngeren Population wurde insgesamt kein Unterschied im Hinblick auf die Sicherheit beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Prüfungen wurden Dosen von bis zu 240 mg/Tag (das 1,3-Fache der zugelassenen empfohlenen Dosis) ohne Anzeichen einer dosislimitierenden Toxizität angewendet.

In tierexperimentellen Studien wurden bei Expositionen von bis zu dem 14-Fachen der Expositionen bei Patienten, die mit 180 mg Bempedoinsäure einmal täglich behandelt wurden, keine unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine NILEMDO®-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln, und es sind unterstützende Maßnahmen nach Bedarf einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

In Annex IIb der EPAR Product Information finden sich folgenden Angaben zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ [2]:

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für Bempedoinsäure ergeben sich aus dem EPAR [3]:

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Wichtige potentielle Risiken		
Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Gicht	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Arzneimittelinteraktionen mit OAT2	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und Patienten mit terminaler	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD), die eine Dialyse erhalten		

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation von NILEMDO®[®] benannten hinausgehen, bekannt [1].

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine 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.

Es wurden die Fachinformation sowie Annex IIb der EPAR Product Information und der EPAR Public Assessment Report herangezogen.

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. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Stand: Juni 2020. Fachinformation Nilemdo®.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020. NILEMDO® EPAR - Product Information; Stand 20.08.2020.
3. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment report Nilemdo - Procedure No. EMEA/H/C/004958/0000.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung von Statin-Nebenwirkungen	„Patienten, die Nilemdo als adjuvante Therapie zu einem Statin erhalten, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung hoher Statin-Dosen zu überwachen.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	Ja
		„Alle Patienten, die Nilemdo zusätzlich zu einem Statin erhalten, sind auf das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie hinzuweisen und sind anzuweisen, alle ungeklärten Muskelschmerzen, jede Muskelempfindlichkeit bzw. jede Muskelschwäche unverzüglich zu melden. Wenn diese Symptome auftreten, während ein Patient die Behandlung mit Nilemdo und einem Statin erhält, sind eine geringere Maximaldosis desselben Statins oder ein alternatives Statin bzw. das Absetzen von Nilemdo und die	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Einleitung einer alternativen lipidsenkenden Therapie unter engmaschiger Überwachung der Lipidspiegel und der Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	
2	Bestimmung Harnsäurespiegel	„Die Behandlung mit Nilemdo ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Durchführung von Leberfunktionstests	„Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Nilemdo ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf > 3× ULN persistiert (siehe Abschnitt 4.8).“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	Ja
		„Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	Nein
6	Beratung Verhütung/Schwangerschaft	„Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patientinnen sind anzuweisen, die Einnahme von Nilemdo vor dem Abbruch der Anwendung von Verhütungsmaßnahmen zu beenden, wenn sie beabsichtigen, schwanger zu werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen aus der Fachinformation haben den Stand von Juni 2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Die erforderlichen ärztlichen Leistungen sind bereits vollständig im aktuellen EBM abgebildet [2].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2020/3.Quartal

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Stand: Juni 2020. Fachinformation Nilemdo®.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2020.