



IQWiG-Berichte – Nr. 1101

**Inclisiran**  
**(primäre Hypercholesterinämie**  
**und gemischte Dyslipidämie) –**  
**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-13  
Version: 1.0  
Stand: 29.04.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.02.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-13

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Stefanie Reken
- Ulrich Grouven
- Tatjana Herrmanns
- Eva Höfer
- Florina Kerekes
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Inclisiran, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung

**Keywords:** Inclisiran, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</b> .....	<b>6</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	6
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	7
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind</b> .....	<b>7</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	7
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>9</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	10
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>22</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	23
3.2.2 Verbrauch .....	23

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile.....	24
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>26</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....</b>	<b>27</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>31</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inclisiran.....	3
Tabelle 3: Inclisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inclisiran.....	5
Tabelle 5: Inclisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 6: ICD-10-GM 2020 Codierungen und Freitextsuche.....	13
Tabelle 7: Inclisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	25
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	26
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr .....	27

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1 .....	10
Abbildung 2: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2 über Weg 1 .....	15
Abbildung 3: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2 über Weg 2 .....	17
Abbildung 4: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 3 .....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ESC / EAS	European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SGB	Sozialgesetzbuch



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Inclisiran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben. Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Inclisiran gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. einem Statin und/ oder anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inclisiran

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	Evolocumab <sup>c</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <sup>d</sup> gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung zusätzlich zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.  
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.  
d. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies

weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine kürzere Mindestdauer von 24 Wochen benennt.

## Ergebnisse

Der pU legt für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind (Fragestellung 1) bzw. außer Evolocumab ausgeschöpft sind (Fragestellung 2) keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich für die Patientengruppen beider Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inclisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Inclisiran.

Tabelle 3: Inclisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	Evolocumab <sup>c</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <sup>d</sup> gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung zusätzlich zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.  
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.  
d. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. einem Statin und/ oder anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inclisiran

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	Evolocumab <sup>c</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <sup>d</sup> gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung zusätzlich zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.  
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III [3] sind zu beachten.  
d. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann [4].

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. So benennt der pU eine zusätzliche, 3. Gruppe derjenigen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt. Für seine zusätzliche Patientengruppe benennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie andere (als Statine) Lipidsenker (Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie zur Lipidsenkung. Eine stichhaltige Begründung für die Notwendigkeit der von ihm ergänzten 3. Fragestellung legt der pU nicht vor.

Der Abweichung hinsichtlich der zusätzlich benannten Fragestellung von der Festlegung des G-BA wird nicht gefolgt. Die Patientengruppe mit Statin-Intoleranz oder -Kontraindikation

sind von den beiden Fragestellungen 1 und 2, die sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben, umfasst.

Da der pU für seine Fragestellungen keine relevante Studie identifiziert, bleibt das Vorgehen des pU für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Prüfung des Studienausschlusses im Dossier wird im vorliegenden Bericht für beide Fragestellungen zusammenfassend beschrieben.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine kürzere Mindestdauer von 24 Wochen benennt.

## **2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind**

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Inclisiran (Stand zum 02.12.2020)
- bibliografische Recherche zu Inclisiran (letzte Suche am 01.12.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Inclisiran (letzte Suche am 02.12.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Inclisiran (letzte Suche am 02.12.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Inclisiran (letzte Suche am 17.02.2021)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine relevante Studie identifiziert.

Von den 6 Studien, die der pU in seiner Studienliste aufführt, darunter auch die 3 Zulassungsstudien von Inclisiran, hat er 5 Studien aufgrund des Ausschlussgrundes „andere Vergleichstherapie“ ausgeschlossen. In keiner dieser Studien war eine Anpassung der bereits zu Studienbeginn gegebenen lipidsenkenden Therapie im Studienverlauf erlaubt [5-11]. Der Ausschluss dieser Studien durch den pU ist somit sachgerecht. Zu der noch laufenden Studie ORION-4 liegen aktuell nur begrenzt Informationen vor [12]. Inwieweit die Studie den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung entspricht ist unklar. Ergebnisse werden nicht vor Dezember 2024 erwartet [13].

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inclisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Inclisiran (Stand zum 02.12.2020)
- bibliografische Recherche zu Inclisiran (letzte Suche am 01.12.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Inclisiran (letzte Suche am 02.12.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Inclisiran (letzte Suche am 02.12.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Inclisiran (letzte Suche am 17.02.2021)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine relevante Studie identifiziert (für eine Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.1).

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind, keine Daten vor. Es gibt

daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inclisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### 2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Inclisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	Evolocumab <sup>c</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <sup>d</sup> gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung zusätzlich zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.  
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III [3] sind zu beachten.  
d. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann [4].  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) und der gemischten Dyslipidämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation [14] wird Inclisiran angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie:

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

Nach Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA ergeben sich 2 Patientengruppen:

- Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2)

Der pU macht zusätzlich in einer von ihm formulierten Fragestellung 3 Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt.

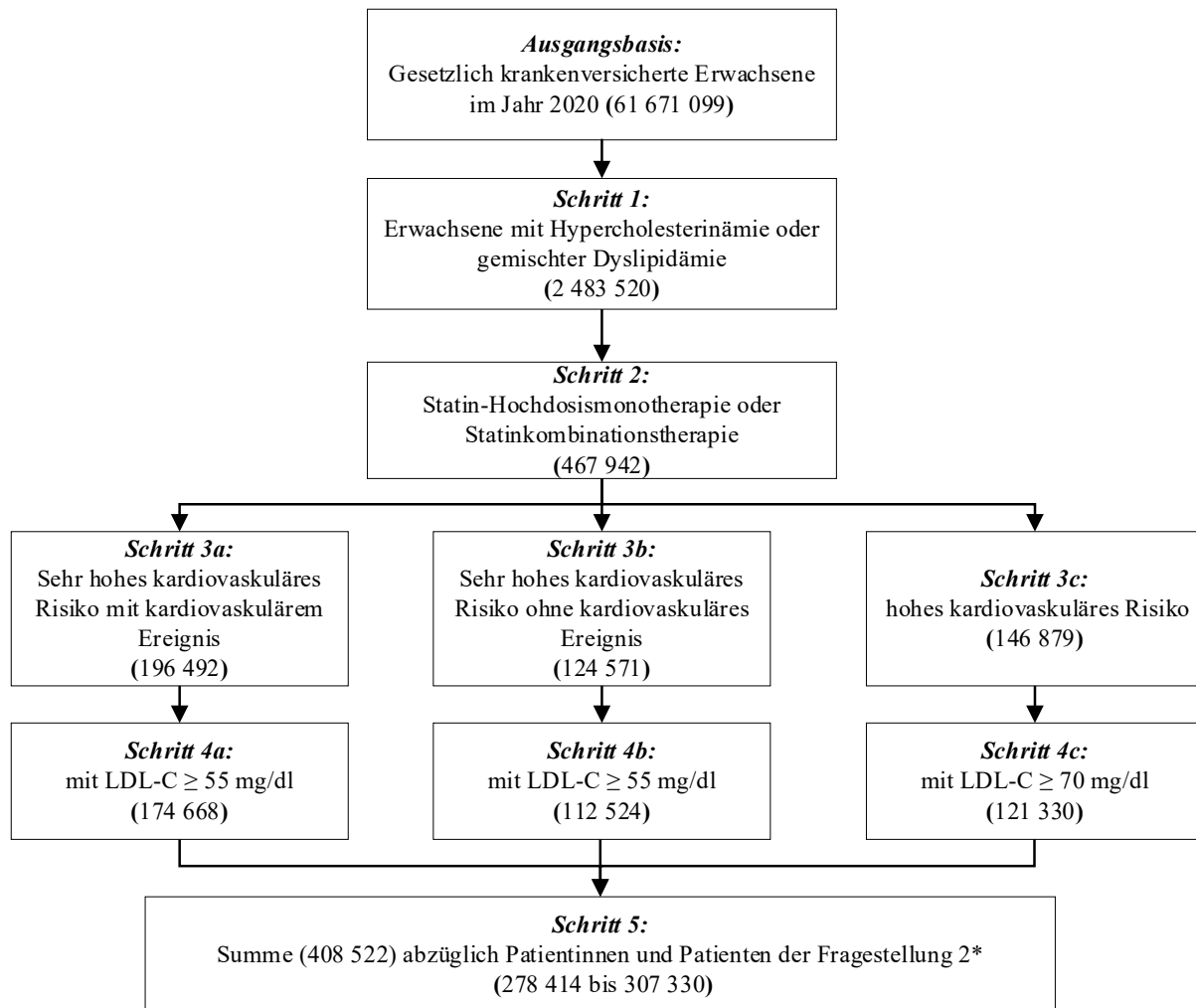
##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko und ausgeprägter Dyslipidämie, da viele dieser Patientinnen und Patienten trotz eines intensiven Lipidmanagements oder aufgrund einer mangelnden Therapieadhärenz oder einer Statin-Intoleranz ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

#### Fragestellung 1

Für Fragestellung 1 schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Er legt vor allem eine Analyse auf Basis der Daten des IMS Disease Analyzers [15] zugrunde. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Abbildung 1 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

\* Hier wird die Spanne 101 222 bis 130 138 zugrunde gelegt.

Abbildung 1: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1. Bei den Angaben handelt es sich um Hochrechnungen auf die GKV-Zielpopulation.

#### **Ausgangsbasis**

Ausgangspunkt der Berechnungen bildet die Anzahl der erwachsenen, gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland im Jahr 2020 (61 671 099 Personen [16]).

Für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation legt der pU eine Analyse auf Basis der Daten des IMS Disease Analyzers vor [15]. Dabei wurden 917 Praxen mit 1118 Allgemeinärztinnen und Ärzten, Praktikerinnen und Praktikern und Internistinnen und Internisten (einschließlich Diabetologinnen und Diabetologen) ausgewählt. Der Beobachtungszeitraum war vom 01.08.2019 bis 31.07.2020.

Der pU bestimmt einen Hochrechnungsfaktor, indem er das Verhältnis zwischen der Gesamtzahl der Ärztinnen und Ärzten in Deutschland für das Jahr 2018 (52 754) [17] und der Anzahl der in der Stichprobe eingeschlossenen Ärztinnen und Ärzte (1118) bildet. Zusätzlich nimmt er an, dass 18,6 % der Patientinnen und Patienten mehrere Ärztinnen und Ärzte zur Abklärung und Behandlung der Krankheit aufsuchen. Dementsprechend erhält er einen Hochrechnungsfaktor von 38,4 ( $[52\,754 / 1118] * [1 - 0,186]$ ).

### ***Schritt 1: Diagnose im Anwendungsgebiet***

Die Analyse [15] schloss nur Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie (gesicherte internationale Klassifikation der Krankheiten[ICD]-Diagnose: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.9) ein (8,9 % Patientinnen und Patienten der Stichprobe). Außerdem mussten im Analysezeitraum die Diagnosen mindestens 2-mal gesichert vorliegen. Patientinnen und Patienten mit anderen E78.- Diagnosen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Daraus berechnet der pU 2 483 520 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### ***Schritt 2: Statin-Hochdosismonotherapie oder Statin-Kombinationstherapie***

Aus der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Dyslipidämie wurden diejenigen selektiert, die mit einer Statin-Hochdosistherapie mit oder ohne gleichzeitige Gabe anderer Lipidsenker behandelt werden. Als Selektionskriterium in der Studie wurde die Behandlung wie folgt definiert: Rosuvastatin 20 mg pro Tag, Atorvastatin 40 mg pro Tag oder Simvastatin 80 mg pro Tag, als Monotherapie oder dosisunabhängig in Kombination mit anderen Lipidsenkern im Beobachtungszeitraum. Außerdem mussten mindestens 2 Verordnungen der definierten Statine im Analysezeitraum vorliegen. Daraus berechnet der pU 467 942 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### ***Schritt 3a, 3b und 3c: kardiovaskuläres Risiko***

Im Weiteren differenziert der pU auf Basis der Analyse [15] entsprechend der Angaben der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC / EAS) aus dem Jahr 2019 [18] zur Beurteilung der LDL-C-Zielwerterreichung zwischen

- Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko mit kardiovaskulärem Ereignis (196 492),
- Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ohne kardiovaskuläres Ereignis (124 571) und
- Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (146 879).

Außerdem berücksichtigt der pU alle entsprechenden gesicherten Diagnosen, die vor dem zuletzt gemessenen LDL-C-Wert in der Datenbank vorlagen. Wenn kein LDL-C-Wert vorlag, zieht der pU alle Diagnosen in der Historie vor Beginn des Analysezeitraums heran. Darüber hinaus gibt der pU an, im Zusammenhang mit dem ICD-Diagnosecode E78.0 eine Freitextsuche durchgeführt zu haben.

*Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko mit kardiovaskulärem Ereignis*

Unter Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko mit kardiovaskulärem Ereignis werden diejenige mit mindestens 1 gesicherten Diagnose in der Patientenhistorie für einen Myokardinfarkt, eine Intervention an den Koronargefäßen, einen ischämischen Schlaganfall oder eine bestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit verstanden (siehe Tabelle 6).

*Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ohne kardiovaskuläres Ereignis*

Unter Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ohne kardiovaskuläres Ereignis werden diejenigen mit Angina Pectoris, einer anderen akuten ischämischen Herzkrankheit oder einer chronisch ischämischen Herzkrankheit verstanden.

Ferner gruppiert der pU Patientinnen und Patienten in dieses Risikoprofil ein, wenn sie einen Diabetes mellitus mit Endorganschaden aufwiesen, eine schwere Niereninsuffizienz oder eine familiäre Hypercholesterinämie mit einem weiteren Risikofaktor oder einen SCORE  $\geq 10$  % (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: ICD-10-GM 2020 Codierungen und Freitextsuche

ICD-10-GM 2020	Beschreibung
Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko mit kardiovaskulärem Ereignis	
I21	Akuter Myokardinfarkt
I22	Rezidivierender Myokardinfarkt
I23	Bestimmte akute Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt
I25.2	Alter Myokardinfarkt
Z95.1	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses
Z95.5	Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik
I63	Hirnininfarkt
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
I69.3	Folgen eines Hirnininfarktes
I69.4	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G45	Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome
I70.2	Atherosklerose der Extremitätenarterien
I70.9	Generalisierte und nicht näher bezeichnete Atherosklerose
Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ohne kardiovaskuläres Ereignis	
I20	Angina pectoris
I24	Sonstige akute ischämische Herzkrankheit
I25 (ohne I25.2)	Chronisch ischämische Herzkrankheit
N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4
N18.5	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z49	Dialysebehandlung
Z99.2	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
E10.2	Diabetes mellitus, Typ I mit Nierenkomplikationen
E10.3	Diabetes mellitus, Typ I mit Augenkomplikationen
E10.4	Diabetes mellitus, Typ I mit neurologischen Komplikationen
E11.2	Diabetes mellitus, Typ II mit Nierenkomplikationen
E11.3	Diabetes mellitus, Typ II mit Augenkomplikationen
E11.4	Diabetes mellitus, Typ II mit neurologischen Komplikationen
E78.0 + Freitext ("Fam", "Genetisch", "FH", "Typ II" oder "Xanthome", "Xanthelasmen" oder "Arcus Lipoides Cornea" und mindestens 1 der folgenden Diagnosen: E10, E11, I10, I11, I12, I13; lag eine andere in der Tabelle genannte Diagnose bei diesen Patienten vor, wurden sie dort inkludiert.	Familiäre Hypercholesterinämie mit zusätzlichen Risikofaktoren
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Deutsche Modifikation	
Quelle: Tabelle 3-14 auf Seite 40 in Modul 3A	

*Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko*

Dieser Kategorie ordnet der pU alle Patientinnen und Patienten zu, die mit Statinen in hoher Dosis bzw. mit der entsprechenden Kombinationstherapie mit diesen Statinen behandelt werden und nicht den beiden vorgenannten Risikogruppen zugeordnet wurden.

***Schritt 4a, 4b und 4c: Fehlendes Erreichen der LDL-C-Zielwerte***

Die Analyse [15] basiert auf den in der aktuellen ESC / EAS-Leitlinie [18] genannten Zielwerten. Somit schloss die Analyse bei diesem Schritt nur Patientinnen und Patienten ein, deren dokumentierter LDL-C-Wert  $\geq 55$  mg/dl (für diejenigen mit sehr hohem Risiko und einem bzw. keinem kardiovaskulären Ereignis) bzw.  $\geq 70$  mg/dl (für diejenigen mit hohem Risiko) war. Bei Vorliegen mehrerer Messwerte wurde nur der letzte verfügbare LDL-C-Wert herangezogen. Darüber hinaus durfte der Abstand zwischen dem letzten LDL-C-Wert und der letzten Verordnung der definierten Statine nicht größer sein als die Zahl der Tabletten in der verordneten Packungsgröße plus 90 Tage. Dadurch sollte ein Zusammenhang zwischen der medikamentösen Therapie und dem gemessenen Laborwert hergestellt werden.

Für Patientinnen und Patienten, für die kein geeigneter LDL-C-Wert vorlag, wurde angenommen, dass sich die LDL-C-Werte für die 3 Gruppen (Patientinnen und Patienten mit sehr hohem Risiko und einem bzw. keinem kardiovaskulären Ereignis bzw. Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko) so verteilen wie für die Patientinnen und Patienten mit einem geeigneten Wert.

Der pU gibt die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten mit fehlender LDL-C-Zielwerterreichung in diesen 3 Gruppen mit jeweils 174 668, 112 524 und 121 330 an, in der Summe 408 522.

***Schritt 5: GKV-Zielpopulation***

Durch Addition dieser 3 Patientengruppen aus Schritt 4a, 4b und 4c beziffert der pU die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation mit insgesamt 408 522. Der pU geht davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten auf Fragestellung 1 (Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht familiär] oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind) und Fragestellung 2 (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) entfallen.

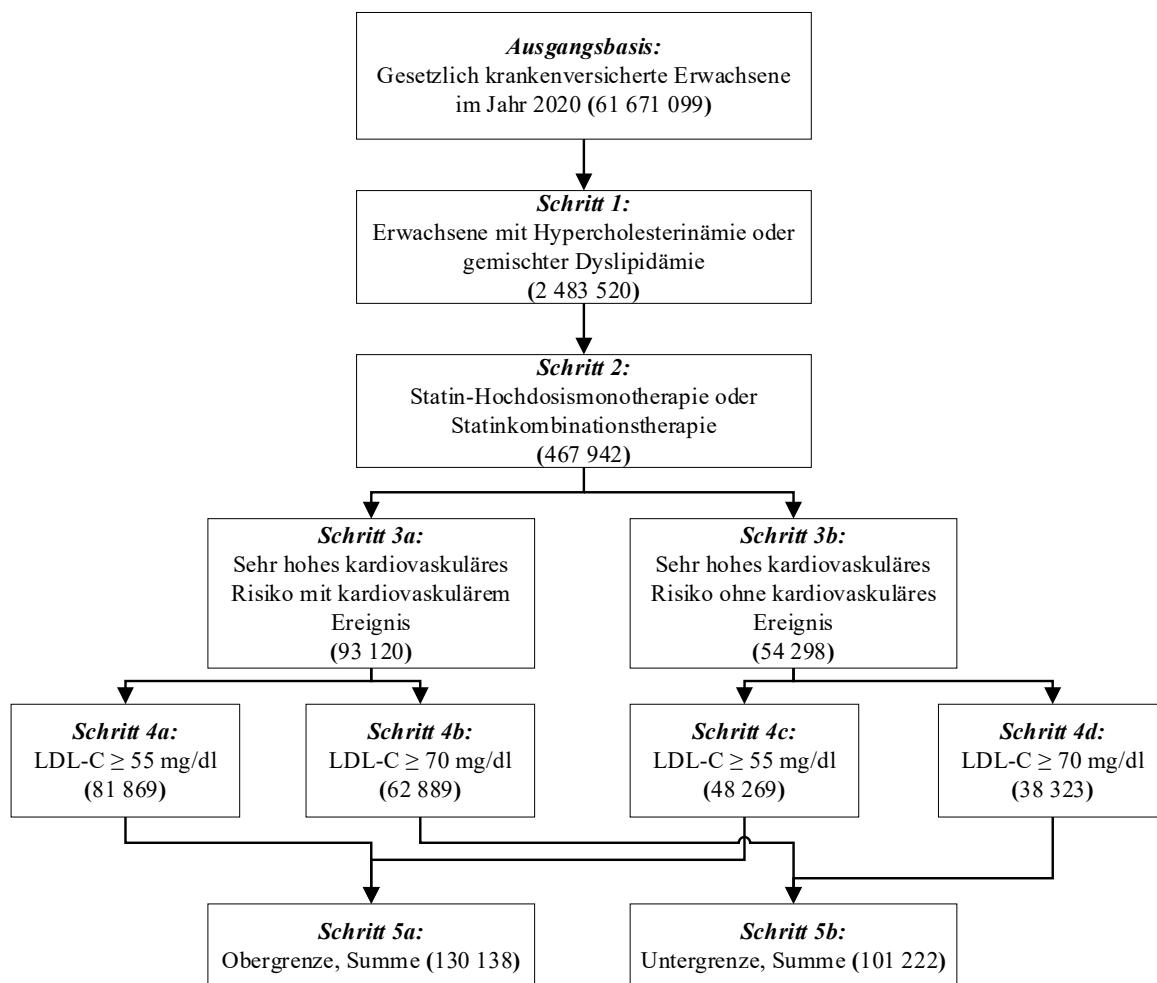
Daher zieht der pU von den 408 522 GKV-Patientinnen und -Patienten diejenigen der Fragestellung 2 (101 222 bis 130 138 Patientinnen und Patienten, welches im Folgenden erläutert wird) ab, um die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Fragestellung 1 (278 414 bis 307 330) zu erhalten.

## Fragestellung 2

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Patientengruppe der Fragestellung 2 über 2 Wege.

### Weg 1 zur Abschätzung der Patientenzahl für Fragestellung 2

Über Weg 1 schätzt der pU entsprechend der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung für eine Apherese [4] die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2 über mehrere Schritte analog dem Vorgehen der Fragestellung 1 (siehe Abbildung 2).



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 2: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2 über Weg 1. Bei den Angaben handelt es sich um Hochrechnungen auf die GKV-Zielpopulation.

Bei Schritt 2 gibt es einen Unterschied zum Vorgehen bei Fragestellung 1. Hier gibt es Zusatzbedingungen: Eine der Statinverordnungen musste mindestens 6 Monate vor dem

relevanten LDL-C-Wert liegen. Eine weitere Verordnung war mindestens 12 Monate vor der oben genannten Verordnung erforderlich. Die Patienten mussten mindestens für 80 % der Behandlungstage eine Verordnung mit den hochintensiven Statinen aufweisen (Medication Possession Ratio  $\geq 80\%$ ). Damit wird sichergestellt, dass die Therapie tatsächlich über 12 Monate mit entsprechender Intensität durchgeführt wird.

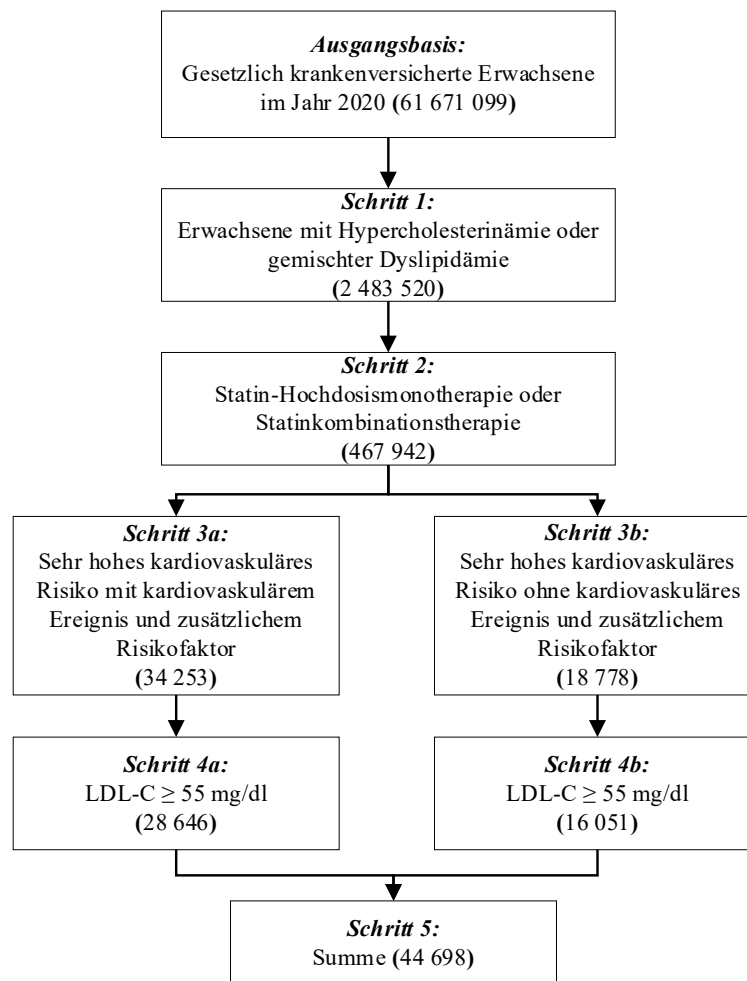
Ein weiterer Unterschied in der Vorgehensweise im Vergleich zu Fragestellung 1 besteht bei Schritt 3. Dort wird auf Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko eingeschränkt, da der pU davon ausgeht, dass nur diese Patientinnen und Patienten für eine Apheresebehandlung infrage kommen. Außerdem berücksichtigt der pU alle entsprechenden gesicherten Diagnosen, die vor dem zuletzt gemessenen LDL-C-Wert in der Datenbank vorlagen. Patientinnen und Patienten ohne LDL-C-Wert werden nicht berücksichtigt.

Noch ein Unterschied liegt bei Schritt 4 vor. Zur Berechnung der Untergrenze verwendet der pU einen LDL-C-Wert von  $< 70$  mg/dl. Er geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit einem LDL-C-Wert von über 70 mg/dl auch mit Ausweitung der lipidsenkenden Therapie den Zielwert von unter 55 mg/dl nicht erreichen werden und somit eine Indikation für eine LDL-Apherese vorliegt.

### ***Weg 2 zur Abschätzung der Patientenzahl für Fragestellung 2***

Der pU schätzt entsprechend der Verordnungseinschränkung nach der Arzneimittel-Richtlinie für eine Therapie mit PCSK9-Hemmern [3] die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2 zusätzlich über einen 2. Weg. Das Vorgehen entspricht dabei prinzipiell dem Vorgehen in Weg 1 zu dieser Fragestellung (siehe Abbildung 3). Der Hauptunterschied liegt bei Schritt 3. Hier werden weitere Risikofaktoren wie z. B. ein Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz berücksichtigt, indem die Patientinnen und Patienten mindestens 1 der entsprechenden ICD-10-Codierungen (E10, E11, N18.3, N18.4, N18.5, Z49, Z99.2) im Analysezeitraum aufweisen müssen.





Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 3: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2 über Weg 2

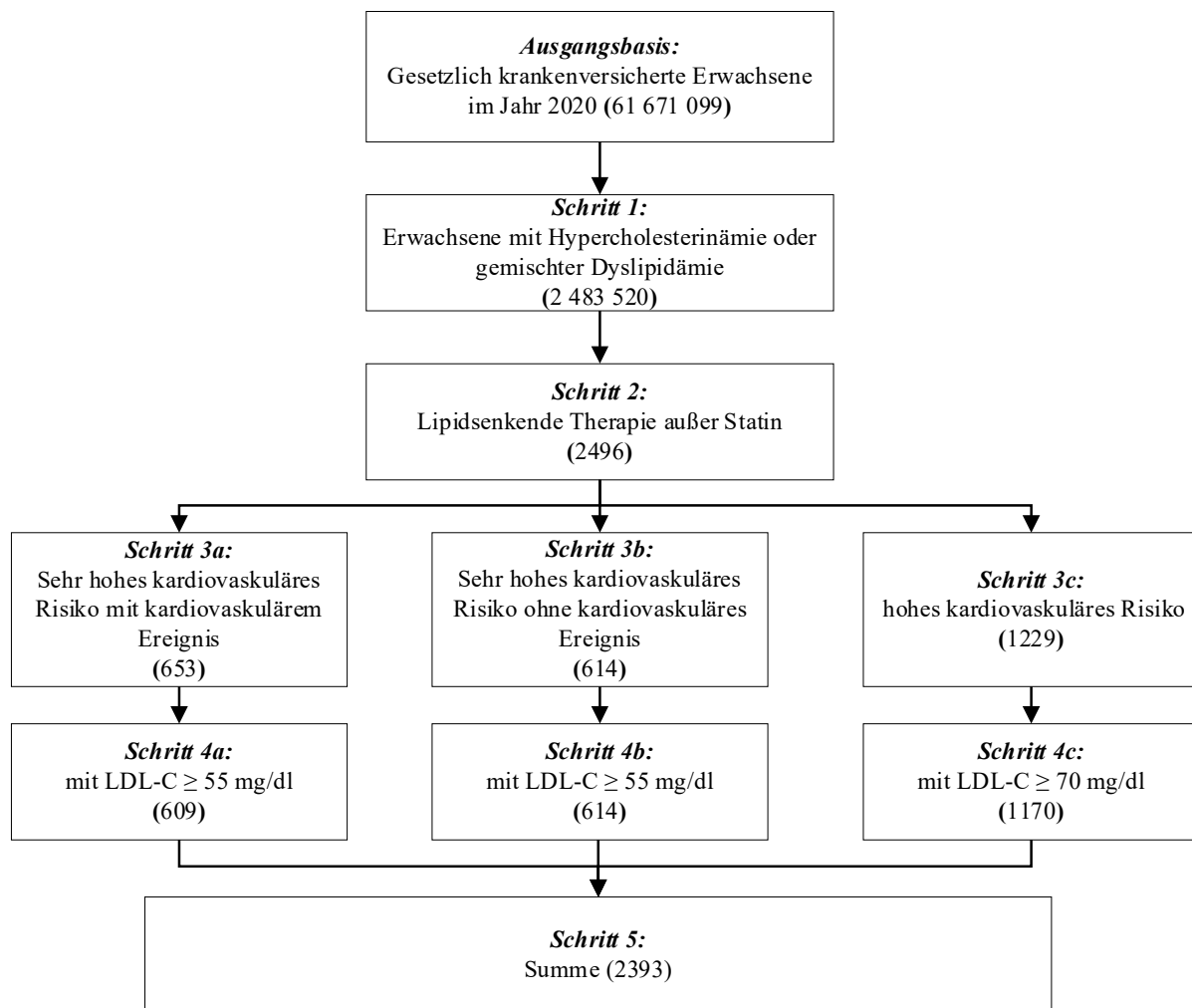
Dieses Ergebnis von 44 698 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet die Obergrenze. Für die Untergrenze geht der pU wie folgt vor:

Der pU zieht die Datenbank IMS LRx heran, welche anonymisierte behandlungsorientierte Verordnungsinformationen enthält [19]. Er analysiert und extrapoliert die Zahl an GKV-Patientinnen und -Patienten, die mindestens 1 Verordnung der Wirkstoffe Alirocumab oder Evolocumab im Zeitraum August 2019 bis Juli 2020 aufwiesen und gibt 19 544 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

### Fragestellung 3 (vom pU zusätzlich dargestellt)

Der pU gibt zusätzlich in einer Fragestellung 3 die Patientengruppe an, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt.

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in dieser Patientengruppe wie folgt (siehe Abbildung 4).



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 4: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 3. Bei den Angaben handelt es sich um Hochrechnungen auf die GKV-Zielpopulation.

Der Hauptunterschied im Vergleich zum Vorgehen der Fragestellung 1 liegt bei Schritt 2, in dem 2 verschiedene Untergruppen zusammengefasst werden:

Um die Patientinnen und Patienten mit einer absoluten Statin-Intoleranz oder -Kontraindikation herauszufiltern, durften diese im Analysezeitraum kein Statin verordnet bekommen haben, sondern mindestens eine andere lipidsenkende Therapie. Zudem mussten diese Patientinnen und Patienten in den letzten 24 Monaten vor dem Analysezeitraum mindestens 2 unterschiedliche Statine bekommen haben.

Um die Patientinnen und Patienten herauszufiltern, die erst im Analysezeitraum eine Statin-Intoleranz entwickelt haben oder bei denen eine Statin-Kontraindikation auftrat, musste die letzte Statin-Verordnung im Analysezeitraum aufgetreten sein. Nach dieser Statin-Verordnung durften allerdings keine weiteren Statine mehr verordnet worden sein. Stattdessen musste mindestens 1 Verordnung einer anderweitigen lipidsenkenden Therapie folgen.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Der pU liefert lediglich einzelne Ergebnisse, die auf Grundlage der Angaben in Modul 3 nicht in allen Schritten rechnerisch nachvollziehbar sind. Es fehlen weitergehende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung, die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [20].

### **Fragestellungen 1 und 2**

Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt, die die Fragestellungen 1 und 2 betreffen:

- Die Hochrechnung der Ärztinnen und Ärzte wurde vom pU beschrieben, ist aber inhaltlich nicht eindeutig nachvollziehbar. Es ist nicht nachvollziehbar, wie der Faktor für das Ärzte-Hopping (18,6 %) bestimmt wurde.
- Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie (Schritt 1) beträgt 2 483 520. Dies ist deutlich weniger als in Vorgängerdossiers [21-24], in denen jeweils über 5 Millionen Patientinnen und Patienten in diesem Schritt angegeben werden.
- Bei der Umsetzung von Schritt 2 (Statin-Hochdosistherapie) werden nur 3 Statine berücksichtigt, darunter die beiden verordnungsstärksten Wirkstoffe Simvastatin und Atorvastatin. Weitere Statine wie beispielsweise Pravastatin oder Lovastatin werden nicht berücksichtigt. Bei der Analyse wurden für die Statin-Monotherapie bestimmte Dosierungen festgelegt, weil individuell maximal tolerierbare Dosierungen aus der Datenbank nicht selektiert werden können. Dies ist nachvollziehbar, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bereits niedrigere Dosierungen einer individuell angepassten, maximal tolerierbaren Statintherapie entsprechen. Beide Aspekte können zu einer Unterschätzung der Zielpopulation beitragen.
- Weiterhin stellt der pU nicht dar, wie auf Basis der Angaben in der Datenbank die Höhe der Dosierung der Statine im Rahmen der Analyse bestimmt wurde.
- Der pU operationalisiert die gesamte Zielpopulation über die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2 und somit ausschließlich über diejenigen, die trotz einer Statin-Hochdosistherapie nicht die LDL-C Zielwerte erreichen. Patientinnen und

Patienten mit Statin-Intoleranz, die das Anwendungsgebiet laut Fachinformation [14] ebenfalls umfasst, berücksichtigt der pU separat in Fragestellung 3. Somit fehlen diese Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz insbesondere in der Zielpopulation zu Fragestellung 1. Darüber hinaus erfolgte die Beurteilung der Zielwerterreichung ausschließlich auf Grundlage eines einzelnen LDL-C-Werts. Dieses Vorgehen führt zu Unsicherheit.

### ***Fragestellung 1***

Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt, die nur Fragestellung 1 betreffen:

- Der pU macht keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die in der Datenbank keine LDL-C-Werte dokumentiert sind.
- Bei der Umsetzung von Schritt 4 (Erreichen der LDL-C-Zielwerte) nimmt der pU für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die kein dokumentierter LDL-C-Wert vorlag, an, dass sich die LDL-C-Werte für die 3 Gruppen (Patientinnen und Patienten mit sehr hohem Risiko und einem bzw. keinem kardiovaskulären Ereignis bzw. Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko) so verteilen wie für die Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten Wert. Es fehlt jedoch eine Aussage dazu, ob diese Werte auf die Population ohne dokumentierte LDL-C-Werte übertragbar sind, da die Verteilung nicht notwendigerweise übereinstimmen muss.

### ***Fragestellung 2***

Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt, die nur Fragestellung 2 betreffen:

- Bei Schritt 2 gibt es einschränkende Zusatzbedingungen im Vergleich zur Operationalisierung für die Fragestellung 1, jedoch bleibt das Zwischenergebnis von 467 942 Patientinnen und Patienten gleich. Dies ist nicht plausibel.
- Die Patientengruppen der Fragestellung 1 und 2 unterscheiden sich hauptsächlich darin, ob bei den Patientinnen und Patienten medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft bzw. ausgeschöpft worden sind. Die Unterschiede in den Patientenzahlen entsprechend Weg 1 scheinen allerdings vor allem darauf zurück zu gehen, dass für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei Schritt 3 ein LDL-C-Wert in der Datenbank dokumentiert sein musste. Es ist unklar, wie diese Operationalisierung zu einer Eingrenzung auf die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 führen kann.
- Der pU berechnet über 2 Wege 2 Spannen für die Fragestellung 2. Bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation in der Fragestellung 1 verwendet der pU ausschließlich die über den Weg 1 berechnete Spanne (101 222 bis 130 138). Diese Spanne ist jedoch deutlich größer als die über den Weg 2 berechnete Spanne (19 554 bis 44 698) und deutlich größer als vergleichbare Patientenzahlen für diese Fragestellung in Vorgängerdossiers [21-24]. Bei dem Vorgehen des pU ist fraglich, ob bei allen eingeschlossenen Patientinnen und

Patienten diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung tatsächlich ausgeschöpft worden sind und es kann eine Überschätzung vorliegen.

- Der pU berücksichtigt bei der Untergrenze des Weges 2 allein die Verordnung der Wirkstoffe Alirocumab oder Evolocumab. Dies ist nicht ausreichend, da die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bereits eine LDL-Apherese aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie erhalten haben, hinzugerechnet werden muss. Weiterhin ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit dem Wirkstoff Alirocumab, der inzwischen nicht mehr auf dem Markt verfügbar ist, auf Evolocumab umgestellt worden sind.

### ***Fragestellung 3***

Der pU stellt die Patientenzahl für diese Fragestellung separat da. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich diese Patientinnen und Patienten auf Fragestellung 1 und 2 verteilen. Zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten auf die Fragestellungen 1 und 2 lassen sich Modul 3A keine Angaben entnehmen.

Bei Schritt 2 kann zudem die Begrenzung des Zeitraums für die Verordnung von 2 unterschiedlichen Statinen auf die letzten 24 Monate zu einer Unterschätzung der Patientenzahl geführt haben, da hierdurch Patientinnen und Patienten nicht erfasst werden, deren Statin-Verordnung weiter in der Vergangenheit liegt. Außerdem werden Patientinnen und Patienten nicht erfasst, die eine Statin-Kontraindikation aufweisen und daher zu keinem Zeitpunkt ein Statin verordnet bekommen.

### ***Gesamtbewertung***

Aus den Angaben des pU in Modul 3A des Dossiers ergeben sich insgesamt 410 915 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (408 522 Patientinnen und Patienten auf Basis von Fragestellung 1 und 2 plus 2393 Patientinnen und Patienten auf Basis von Fragestellung 3). Diese Patientenzahl liegt höher als in anderen Dossiers dieses Anwendungsgebietes [25-28] und ist insgesamt mit erheblicher Unsicherheit versehen. Aufgrund der Anpassung der LDL-C-Grenzwerte in der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie [18], die bei dieser Bewertung zugrunde gelegt worden ist, ist es allerdings grundsätzlich nachvollziehbar, dass mehr Patientinnen und Patienten auf die GKV-Zielpopulation entfallen. Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Limitationen des Vorgehens des pU ist allerdings unsicher, ob diese deutlich höheren Patientenzahlen ausschließlich auf die Absenkung der LDL-C-Grenzwerte zurückgehen.

Im Hinblick auf die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 bleibt bei dem Vorgehen des pU unklar, ob bei allen im Rahmen der Routinedatenanalyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung tatsächlich ausgeschöpft worden sind. Als Untergrenze können daher die vom pU ermittelten 19 544 Patientinnen und Patienten mit einer Verordnung von Alirocumab oder Evolocumab zuzüglich derjenigen mit einer Apherese-Behandlung aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie (1477 Patientinnen und Patienten [27,28]) angesehen werden (insgesamt 21 021 Patientinnen und Patienten).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 ergibt sich grundsätzlich aus der Gesamtpopulation abzüglich derjenigen in Fragestellung 2 und ist aufgrund der oben beschriebenen Limitationen mit Unsicherheit versehen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU erwartet nicht, dass es in den nächsten 5 Jahren zu wesentlichen Änderungen der Inzidenz und der Prävalenz kommt, die über natürliche Schwankungen hinausgeht.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Fragestellung 1 (Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht familiär] oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind):
  - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
- Fragestellung 2 (Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht familiär] oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung [außer Evolocumab] ausgeschöpft worden sind):
  - Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

#### **Fragestellung 1**

Aus der Wirkstoffgruppe der Statine berücksichtigt der pU Simvastatin. Weitere Statine beispielsweise Rosuvastatin und Atorvastatin berücksichtigt der pU nicht.

Als weitere lipidsenkende Wirkstoffe berücksichtigt der pU den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib sowie für die Anionenaustauscher Colesevelam und Colestyramin.

#### **Fragestellung 2**

Der pU berücksichtigt bei den Kostenberechnungen Evolocumab und die LDL-Apherese sowie alle unter Fragestellung 1 genannten Wirkstoffe.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Inclisiran sowie den anderen lipidsenkenden Wirkstoffen entsprechen den Fachinformationen [14,29-33]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus, dies ist nachvollziehbar.

Für die LDL-Apherese setzt der pU eine Behandlungsfrequenz von 1-mal alle 2 Wochen bis 2-mal pro Woche (26 bis 104 Behandlungen pro Jahr) an. Er gibt an, dass das Behandlungsintervall patientenindividuell festgelegt und die LDL-Apherese in der Regel alle 2 Wochen oder wöchentlich durchgeführt wird (26 bis 52 Behandlungen). Zur Begründung der höheren Behandlungsfrequenz nennt der pU eine Quelle aus dem Jahr 2008 [34], in der 348 deutsche Apherese-Patientinnen und -Patienten ausgewertet wurden. Hierbei erhielten allerdings nur 16,7 % dieser Patientinnen und Patienten 2-mal pro Woche eine Apherese. Außerdem wurde in dieser Untersuchung nicht zwischen Patientinnen und Patienten mit einer hetero- beziehungsweise homozygoten primären Hypercholesterinämie unterschieden und es ist daher unklar, wie viele der Patientinnen und Patienten mit der höheren Behandlungsfrequenz tatsächlich eine heterozygote primäre Hypercholesterinämie aufwiesen.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch von Inclisiran und weiteren lipidsenkenden Wirkstoffen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [14,29-33]. Für Patientinnen und Patienten, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder die ein Statin nicht gut vertragen, kann sich bei Colesevelam im Rahmen einer Monotherapie auch ein höherer Verbrauch ergeben [30].

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Inclisiran ist zum Stand 01.02.2021 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben des pU zu den Kosten von Inclisiran geben korrekt diesen Stand wieder.

Für den Wirkstoff Colestyramin bestimmt der pU die Kosten für die Darreichungsform Pulver in Beuteln abgepackt. Die geringsten Jahrestherapiekosten ergeben sich jedoch bei der Darreichungsform Granulat lose.

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder die ein Statin nicht gut vertragen, können sich bei Colesevelam im Rahmen einer Monotherapie auch höhere Kosten ergeben.

Die vom pU angegebenen Kosten der anderen Wirkstoffe werden korrekt entsprechend dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2021 wiedergegeben.

Die Kosten für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese; 16,37 €) [35] und der Sachkostenpauschale zusammen. Der pU ermittelt auf Basis der frei verfügbaren

Kostenpauschalen von 10 kassenärztlichen Vereinigungen eine Spanne der Sachkostenpauschale von 869,20 € bis 1195,00 €. Die Kosten für die stationär durchgeführte LDL-Apherese liegt gemäß den Angaben des pU in der Preisspanne für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese. Demzufolge ergeben sich pro Apheresesitzung Gesamtkosten von 885,57 € bis 1211,37 €. Im Vergleich dazu wurden in vorherigen Verfahren eine Obergrenze der Gesamtkosten pro LDL-Apherese von 1294,60 € angesetzt [27,28].

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU geht davon aus, dass regelhaft weder für die Behandlung mit Inclisiran noch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Dies ist plausibel.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für Inclisiran sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die anderen Wirkstoffe – außer Colestyramin – sind ebenfalls plausibel. Die Jahrestherapiekosten für den Wirkstoff Colestyramin sind überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.3). Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder die ein Statin nicht gut vertragen, können sich bei Colesevelam im Rahmen einer Monotherapie auch höhere Kosten ergeben.

Bei der Angabe der maximalen Jahrestherapiekosten für die LDL-Apherese geht der pU von 2 LDL-Apheresen pro Woche aus, was zu einer Überschätzung führt (siehe Abschnitt 3.2.1).

Eine Übersicht der Jahrestherapiekosten und deren Bewertung ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass in der Patientenpopulation der Fragestellung 1 keine relevanten Versorgungsanteile in der GKV mit Inclisiran behandelt werden. In der Patientenpopulation der Fragestellung 2 erwartet der pU, dass nach einem Zeitraum von 3 Jahren nach Markteinführung ca. 7000 GKV-Patientinnen und Patienten mit Inclisiran behandelt werden. Grundlage für diese Einschätzung ist die Annahme eines G-BA-Beschlusses zur Verordnungseinschränkung für Inclisiran in der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie analog zu den PCSK9-Hemmern sowie die 2019 eingeführten niedrigeren LDL-C-Zielwerte [3,18]. Zudem macht der pU mit Verweis auf die Fachinformation Angaben zur Wirksamkeit des Wirkstoffs Inclisiran und zu Kontraindikationen [14].

Laut pU ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Inclisiran überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Inclisiran wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Inclisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	Evolocumab <sup>c</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <sup>d</sup> gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung zusätzlich zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.  
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III [3] sind zu beachten.  
d. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann [4].  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Inclisiran	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie	410 915 <sup>b</sup>	Aufgrund der Anpassung der LDL-C-Grenzwerte in der aktuellen ESC / EAS-Leitlinie [18] ist es grundsätzlich nachvollziehbar, dass mehr Patientinnen und Patienten auf die GKV-Zielpopulation entfallen als in vorangegangenen Dossiers in dieser Indikation [25-28]. Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Limitationen des Vorgehens des pU ist allerdings unsicher, ob diese deutlich höheren Patientenzahlen ausschließlich auf die Absenkung der LDL-C-Grenzwerte zurückgehen.
	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>c</sup>	278 414– 307 330	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind <sup>b</sup>	101 222– 130 138 oder 19 544– 44 698	Als Untergrenze können die vom pU ermittelten 19 544 Patientinnen und Patienten mit einer Verordnung von Alirocumab oder Evolocumab zuzüglich derjenigen mit einer Apherese-Behandlung aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie (1477 Patientinnen und Patienten [27,28]) angesehen werden (insgesamt 21 021 Patientinnen und Patienten).

a. Angabe des pU

b. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 408 522 Patientinnen und Patienten auf Basis von Fragestellung 1 und 2 plus 2393 Patientinnen und Patienten auf Basis von Fragestellung 3.

c. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Inclisiran allein oder in Kombination mit lipidsenkenden Therapien	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie	5464,42 <sup>b</sup> –8058,26 <sup>c</sup>	0	0	5464,42 <sup>b</sup> –8058,26 <sup>c</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>d</sup>	68,77 <sup>e</sup> –2593,84 <sup>f</sup>	0	0	68,77 <sup>e</sup> –2593,84 <sup>f</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder die ein Statin nicht gut vertragen, können sich bei Colesevelam im Rahmen einer Monotherapie auch höhere Kosten ergeben.
Evolocumab <sup>g</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind <sup>d</sup>	5857,36 <sup>h</sup> –12 857,32 <sup>i</sup>	0	0	5857,36 <sup>h</sup> –12 857,32 <sup>i</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Untergrenze sind plausibel, während die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Obergrenze überschätzt werden, da der pU die maximale Frequenz der LDL-Apherese zu hoch ansetzt.

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Eigenberechnung auf Basis der Kostenangaben des pU zu den einzelnen Arzneimitteln</p> <p>b. Diese Kosten beziehen sich auf Inclisiran.</p> <p>c. Diese Kosten beziehen sich auf Inclisiran + Simvastatin + Colesevelam + Ezetimib.</p> <p>d. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.</p> <p>e. Die Kosten beziehen sich auf Simvastatin.</p> <p>f. Diese Kosten beziehen sich auf Simvastatin + Colesevelam + Ezetimib. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU zu den einzelnen Arzneimitteln.</p> <p>g. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.</p> <p>h. Diese Kosten beziehen sich auf Evolocumab.</p> <p>i. Diese Kosten beziehen sich auf LDL-Apherese + Simvastatin + Colesevelam + Ezetimib.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unterscheiden sich nicht zwischen den Patientengruppen.*

*Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im EU-RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen IID und IV des EPAR ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.*

*Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:*

- *Verabreichung nur durch medizinisches Fachpersonal*
- *Nicht einfrieren. Haltbarkeit: 2 Jahre. Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen*
- *Anwendung erfolgt als Langzeittherapie*
- *Vor der Anwendung muss Leqvio® visuell kontrolliert werden. Die Lösung muss klar, farblos bis blassgelb und praktisch partikelfrei sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie sichtbare Partikel enthält.*
- *Leqvio® ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen bestimmt; alternative Injektionsstellen sind der Oberarm oder Oberschenkel. Die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit aktiver Hauterkrankung oder Hautschäden wie Sonnenbrand, Ausschlag, Entzündung oder Hautinfektionen erfolgen.*
- *Wenn eine geplante Dosis um weniger als 3 Monate versäumt wurde, sollte Inclisiran verabreicht und die Behandlung entsprechend dem ursprünglichen Plan für den Patienten fortgesetzt werden. Wenn eine geplante Dosis um mehr als 3 Monate versäumt wurde, sollte mit einem neuen Behandlungsplan begonnen werden.*
- *Gegenanzeigen*
  - o *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile von Leqvio®*
- *Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. In Anbetracht dessen, dass Inclisiran renal eliminiert wird, sollte eine Hämodialyse frühestens 72 Stunden nach Anwendung von Inclisiran erfolgen.*

- *Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei*
  - o älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre)*
  - o Patienten mit geringer (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung*
- *Es liegen keine ausreichenden Informationen vor zur Anwendung bei*
  - o Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C); Anwendung bei diesen Patienten mit Vorsicht*
  - o Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren*
  - o Schwangeren; Anwendung bei Schwangeren daher vermeiden*
- *Es ist nicht bekannt, ob Inclisiran in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.*
- *Es liegen keine Daten zur Wirkung von Inclisiran auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor.*
- *Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Inclisiran. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und bei Bedarf sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen 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. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 2020 [Zugriff: 13.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2430/MVV-RL\\_2020-12-17\\_iK-2021-03-31.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2430/MVV-RL_2020-12-17_iK-2021-03-31.pdf).
5. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1507-1519. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
6. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol: supplementary appendix. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1507-1519. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
7. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376(15): 1430-1440. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615758>.
8. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: supplementary appendix. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1520-1530. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
9. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1520-1530. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.

10. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9: supplementary appendix. *N Engl J Med* 2017; 376(1): 41-51. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609243>.
11. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017; 376(1): 41-51. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609243>.
12. European Medicines Agency. Leqvio; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 30.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report_en.pdf).
13. University of Oxford. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease [online]. 2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03705234>.
14. Novartis Europharm L. Fachinformation Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 12/2020). 2020.
15. Iqvia Commercial, Novartis Pharma. Methoden und Ergebnisse der Analyse von Verordnungsinformationen zur Herleitung der Zielpopulation von Inclisiran. 2020.
16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. KM 6-Statistik - Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe (gestaltbare Tabelle) [online]. 2020 [Zugriff: 17.12.2020]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=81593142&p\\_sprache=D&p\\_he lp=2&p\\_indnr=249&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=81593142&p_sprache=D&p_he lp=2&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)
17. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Bundesärztekammer. Ärztestatistik zum 31. Dezember 2018. 2018.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-188. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
19. Richter H, Dombrowski S, Hamer H et al. Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. *Ger Med Sci* 2015; 13: Doc14. <https://dx.doi.org/10.3205/000218>.
20. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
21. Sanofi-Aventis Deutschland. Alirocumab (Praluent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/-tab/dossier>.



22. Amgen. Evolocumab (Repatha): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 18.07.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/354/-tab/dossier>.
23. Daiichi Sankyo. Bempedoinsäure (NILEMDO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/604/-dossier>.
24. Daiichi Sankyo. Bempedoinsäure/Ezetimib (NUSTENDI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/605/-dossier>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 26.02.2016]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a15-47\\_alirocumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a15-47_alirocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf).
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 06.02.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a18-74\\_alirocumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-74_alirocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bempedoinsäure (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-92\\_bempedoinsaeure\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-92_bempedoinsaeure_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bempedoinsäure/Ezetimib (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-91\\_bempedoinsaeure-ezetimib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-91_bempedoinsaeure-ezetimib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
29. Amgen. Fachinformation: Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone (Stand 04/2020). 2020.
30. Genzyme Europe. Fachinformation Cholestagel 625 mg Filmtabletten (Stand 11/2018). 2018.
31. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation Quantalan zuckerfrei (Stand 05/2019). 2019.
32. Hexal. Fachinformation SimvaHEXAL Filmtabletten (Stand 05/2018). 2018.
33. Hexal. Fachinformation Ezetimib HEXAL 10 mg Tabletten (Stand 02/2019). 2019.

34. Mühlbacher AC, Sadler A, Dippel FW et al. Treatment Preferences in Germany Differ Among Apheresis Patients with Severe Hypercholesterolemia. *Pharmacoeconomics* 2018; 36(4): 477-493. <https://dx.doi.org/10.1007/s40273-018-0614-9>.

35. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2020. 2020.