



IQWiG-Berichte – Nr. 1031

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

Dossierbewertung

Auftrag: A20-91
Version: 1.0
Stand: 28.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bempedoinsäure/Ezetimib (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.10.2020

Interne Auftragsnummer

A20-91

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Georg Schlieper

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Lars Beckmann
- Lisa Junge
- Marco Knellingen
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Bempedoinsäure, Ezetimib, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung

Keywords: Bempedoic Acid, Ezetimibe, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	7
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	10
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	11
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	12
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	12
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	12
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	19
3.2.1 Behandlungsdauer	19
3.2.2 Verbrauch	20

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6	Versorgungsanteile	21
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	22
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	22
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	29
Anhang A	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure/Ezetimib	3
Tabelle 3: Bempedoinsäure/Ezetimib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure/Ezetimib	6
Tabelle 5: Bempedoinsäure/Ezetimib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2	16
Tabelle 7: Bempedoinsäure/Ezetimib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-
Zielpopulation für die Fragestellung 1 13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
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 der fixen Wirkstoffkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2020 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
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 der fixen Wirkstoffkombination Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib zusätzlich zu einer Diät und ggf. in Kombination mit einem Statin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 Bempedoinsäure/Ezetimib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 ^{b, c}	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 medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen oder bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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 (RCT) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

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

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung keine für die Nutzenbewertung relevante Studie. Nichtsdestotrotz stellt er die Zulassungsstudie 1002FDC-053 einschließlich der Ergebnisse ergänzend dar. Diese Studie ist mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zu kurz.

Somit legt der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure/Ezetimib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure/Ezetimib gegenüber der 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 Bempedoinsäure/Ezetimib.

Tabelle 3: Bempedoinsäure/Ezetimib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 ^{b, c}	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 medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Anwendung von Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen oder bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.</p> <p>c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib zusätzlich zu einer Diät und ggf. in Kombination mit einem Statin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 Bempedoinsäure/Ezetimib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 ^{b, c}	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 medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen oder bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 (RCT) mit einer Minstdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen definiert.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische 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:

- Studienlisten zu Bempedoinsäure/Ezetimib (Stand zum 05.08.2020)
- bibliografische Recherchen zu Bempedoinsäure/Ezetimib (letzte Suche am 05.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bempedoinsäure/Ezetimib (letzte Suche am 05.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bempedoinsäure/Ezetimib (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Bempedoinsäure (letzte Suche am 06.11.2020)

Durch die Überprüfung wurde übereinstimmend mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert zwar in seiner Informationsbeschaffung keine für die Nutzenbewertung relevante Studie, stellt aber die Zulassungsstudie 1002FDC-053 [5] einschließlich der Ergebnisse ergänzend dar. Der pU beschreibt, dass die Studie aufgrund ihrer Behandlungsdauer von 12 Wochen für die Nutzenbewertung zu kurz sei und die Einschlusskriterien der Studie das Anwendungsgebiet von Bempedoinsäure/Ezetimib im deutschen Versorgungskontext nicht vollständig widerspiegeln. Dennoch leisten die Ergebnisse der Studie laut pU einen wichtigen Beitrag zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib.

Die Studie 1002FDC-053 ist eine vierarmige doppelblinde RCT zum Vergleich von Bempedoinsäure/Ezetimib mit jeweils den Einzelsubstanzen Bempedoinsäure und Ezetimib, jeweils in der zulassungskonformen Dosierung [6,7], sowie mit Placebo über 12 Wochen. Insgesamt 382 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:2:2:1 den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In die Studie wurden Erwachsene mit einer dokumentierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung, einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und / oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren eingeschlossen, deren Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert trotz des Erhalts einer maximal-tolerierten Statin-Therapie erhöht war (LDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl bei dokumentierter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und / oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bzw. ≥ 130 mg/dl bei multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren). Die individuelle maximal tolerierte Statin-Therapie wurde durch die Prüferärztin / den Prüferarzt anhand ihres / seines medizinischen Urteils und dem lokalen Behandlungsstandard unter

Berücksichtigung verfügbarer Quellen einschließlich der patientenberichteten Vorgeschichte der lipidsenkenden Therapie bestimmt und konnte andere Statin-Regime als die tägliche Dosierung umfassen, einschließlich keine oder eine sehr geringe Dosis. Die maximal tolerierte Statin-Therapie musste für mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn stabil sein und wurde über den Studienverlauf als lipidsenkende Hintergrundtherapie fortgeführt. Anpassungen dieser Hintergrundtherapie bezüglich der eingesetzten Substanzen oder der Dosierung waren im Studienverlauf nicht erlaubt.

Der pU stellt die Ergebnisse des Bempedoinsäure/Ezetimib-Arms denen des Ezetimib-Arms und des Placeboarms gegenüber. Aus Sicht des pU ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern) im Placeboarm abgebildet. Als Begründung für die Darstellung des Vergleichs gegenüber Ezetimib gibt der pU an, dass Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung für Patientinnen und Patienten indiziert ist, die ihre LDL-C-Ziele mit Ezetimib nicht erreichen.

Die Einschätzung des pU, dass die Dauer der Studie 1002FDC-053 mit 12 Wochen Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung zu kurz sei, ist sachgerecht. Der pU selbst definiert unter Berufung auf die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zur klinischen Untersuchung von medizinischen Produkten zur Behandlung von Lipidstörungen [8] eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Diese Studiendauer lässt sich aus der Leitlinie der EMA allerdings nicht explizit ableiten. Vielmehr wird dort für die Untersuchung von Medikamenten mit bekannten Wirkmechanismen eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten als ausreichend angesehen. Für andere Wirkmechanismen wird hingegen, abhängig von der Zielsetzung, eine Studiendauer von bis zu 12 Monaten empfohlen [8]. Darüber hinaus ist die Argumentation des pU inkonsistent, da er in seinem Dossier zur parallelen Nutzenbewertung der Einzelsubstanz Bempedoinsäure [9] beschreibt, dass selbst eine Studiendauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht ausreichend sei, um eine Langzeitbehandlung adäquat abzubilden. Die Behandlung mit Bempedoinsäure/Ezetimib dient der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Werts zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Bempedoinsäure/Ezetimib auf patientenrelevante Endpunkte, insbesondere auf kardiovaskuläre Ereignisse, beurteilen zu können, wird daher im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 12 Monaten als sinnvoll erachtet. Dies entspricht dem Vorgehen in vorangegangenen Dossierbewertungen zu Substanzen, die ebenfalls zur Lipidsenkung eingesetzt werden (Alirocumab [10,11], Evolocumab [12,13], Lomitapid [14]).

Über die zu kurze Dauer der Studie 1002FDC-053 hinaus ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 1 im Placeboarm nicht umgesetzt, da die Patientinnen und Patienten trotz erhöhter LDL-C-Werte zusätzlich zu ihrer unzureichenden lipidsenkenden Hintergrundtherapie keine weitere aktive Therapie erhielten (siehe oben). Gemäß den Hinweisen des G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie im Studienverlauf, sofern die

maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Unabhängig davon entsprechen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht dem Anwendungsgebiet von Bempedoinsäure/Ezetimib [15], da nur ca. 1,4 % der Patientinnen und Patienten mit Ezetimib vorbehandelt waren. Dies führt der pU als Einschränkung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext an.

Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens

Obwohl der pU selbst beschreibt, dass keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorliegen, leitet er letztendlich für Fragestellung 1 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Dies ist nicht sachgerecht. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib wären vergleichende Daten für die zulassungsrelevante Patientenpopulation zur adäquat umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten notwendig. Diese hat der pU nicht vorgelegt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure/Ezetimib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Bempedoinsäure/Ezetimib (Stand zum 05.08.2020)
- bibliografische Recherchen zu Bempedoinsäure/Ezetimib (letzte Suche am 05.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bempedoinsäure/Ezetimib (letzte Suche am 05.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bempedoinsäure/Ezetimib (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Bempedoinsäure (letzte Suche am 06.11.2020)

Durch die Überprüfung wurde übereinstimmend mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure/Ezetimib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 5: Bempedoinsäure/Ezetimib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 ^{b, c}	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 medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen oder bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 [16] wird Bempedoinsäure/Ezetimib angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder
- als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können.
- Bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

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 medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1)
- 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 (Fragestellung 2)

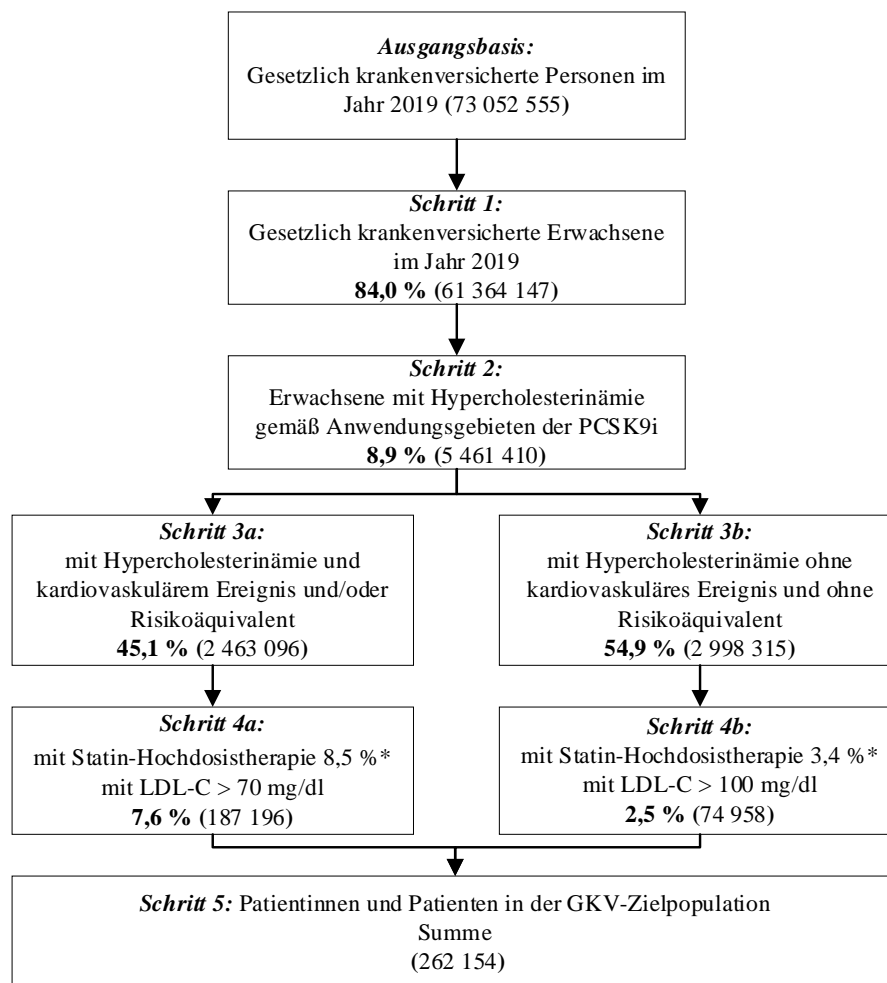
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko und ausgeprägter Dyslipidämie, da ein Großteil dieser Patientinnen und Patienten trotz eines intensiven Lipidmanagements ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreicht.

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 die Publikation Dippel et al. (2017) [17] 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

* Dieser Wert ist nicht direkt in die Berechnung eingegangen.

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte);

PCSK9i: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor(en)

Abbildung 1: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1

Der pU operationalisiert die Patientengruppe in Fragestellung 1 als Patientinnen und Patienten, die

- i) eine primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie gemäß den Anwendungsgebieten der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren aufweisen,
- ii) mindestens mit der Statin-Hochdosistherapie behandelt werden und
- iii) ihre LDL-C-Zielwerte (in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko) nicht erreichen.

Schritt 1

Ausgangspunkt der Berechnungen bildet die Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland im Jahr 2019 (73 052 555 Personen [18]). Der Anteil an Erwachsenen betrug laut pU im selben Jahr 84,0 % [19].

Für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation legt der pU die Publikation Dippel et al. (2017) [17] auf Basis der Daten des IMS Disease Analyzers vor. Dabei wurden 1205 Praxen mit 1505 Ärzten, sowohl Allgemeinmediziner als auch Fachärzte mit einer Stichprobe von 2 192 533 Patientinnen und Patienten ausgewählt. Der Beobachtungszeitraum war vom 01.05.2014 bis 30.04.2015.

Dabei gehen die Autorinnen und Autoren im Einzelnen in folgenden Schritten vor:

Schritt 2 (Diagnose im Anwendungsgebiet)

Dippel et al. (2017) schließen weiterhin nur gesetzlich versicherte Erwachsene mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie (gesicherte internationale Klassifikation der Krankheiten[ICD]-Diagnose: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.8, E78.9) ein (8,9 % Patientinnen und Patienten der Stichprobe). Patientinnen und Patienten mit anderen Fettstoffwechselstörungen (ICD-Codes: E78.1, E78.3, E78.6) wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Schritt 3a und 3b

Im Weiteren differenzieren die Autorinnen und Autoren entsprechend der Angaben der älteren Leitlinie der European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC / EAS) aus dem Jahr 2011 [20] zur Beurteilung der LDL-C-Zielwerterreichung zwischen

- Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (manifeste koronare Herzkrankheit [KHK] oder kardiovaskuläres Ereignis in der Anamnese) und / oder Risikoäquivalent (ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes, Niereninsuffizienz/Dialyse) (45,1 %) und
- Patientinnen und Patienten ohne KHK-Diagnose und ohne Risikoäquivalent (54,9 %).

Schritt 4a und 4b (Statin-Hochdosistherapie)

Aus der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie und mit bzw. ohne KHK-Diagnose / Risikoäquivalent wurden diejenigen selektiert, die mit einer Statin-Hochdosistherapie mit oder ohne gleichzeitige Gabe anderer Lipidsenker behandelt werden. Als Selektionskriterium in der Studie Dippel et al. (2017) wurde die Behandlung wie folgt definiert: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg pro Tag, Atorvastatin 40 mg oder 80 mg pro Tag oder Simvastatin 80 mg pro Tag, jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern im Beobachtungszeitraum. Die Autorinnen und Autoren beziffern den Anteil der gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit Statin-Hochdosistherapie und mit bzw. ohne KHK-Diagnose / Risikoäquivalent mit 3,4 % bzw. 8,5 %.

Jedoch sind die Anteilswerte nicht direkt in die Berechnung der Zielpopulation eingegangen.

Schritt 4a und 4b (Erreichen der LDL-C-Zielwerte)

Die Autorinnen und Autoren von Dippel et al. (2017) richten sich bei diesem Schritt nach der älteren ESC / EAS-Leitlinie aus dem Jahr 2011 [20]. Somit schließen die Autorinnen und Autoren bei diesem Schritt nur Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne KHK-Diagnose / Risikoäquivalent ein, deren dokumentierter LDL-C-Wert > 70 mg/dl bzw. > 100 mg/dl war und beziffern diesen Anteil mit 1,4 % bzw. 4,3 %.

Da die LDL-C-Werte nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten in der Datenbank verfügbar sind, verwenden die Autorinnen und Autoren in diesem Rechenschritt eine Korrektur von 1,76 (Rechenweg: $56,8\%$ der Studienpopulation hat einen dokumentierten LDL-C-Wert: $1 / 0,568 = 1,76$). Somit berechnet der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne KHK-Diagnose / Risikoäquivalent, deren dokumentierter LDL-C-Wert > 70 mg/dl bzw. > 100 mg/dl betrug, mit 2,5 % bzw. 7,6 % (vergleiche Schritt 4b und 4a).

Schritt 5

Durch Addition dieser beiden Patientengruppen aus Schritt 4a und 4b beziffert der pU die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation mit insgesamt 262 154. Der pU geht davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten sämtlich 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) entfallen.

Fragestellung 2

Der pU operationalisiert die Patientengruppe für Fragestellung 2 als Patientinnen und Patienten, die einen der PCSK9-Inhibitoren Alirocumab oder Evolocumab erhalten [21], und denjenigen, die eine LDL-Apherese erhalten [22].

Für diese Fragestellung schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Tabelle 6 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2

Schritt	Untergrenze der Patientenzahl	Obergrenze der Patientenzahl
1. Patientinnen und Patienten, die 2019 Alirocumab oder Evolocumab erhalten haben		
Evolocumab	8276	8360
Alirocumab	3229	4971
Zwischensumme	11 505	13 331
2. Patientinnen und Patienten, die 2018 eine LDL-Apherese erhalten haben		
bei schwerer Hypercholesterinämie	1477	1477
bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	2163	2163
Zwischensumme	3640	3640
Summe aus Schritt 1 und 2	15 145	16 971
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low Density Lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein a; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Schritt 1

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation schätzt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Evolocumab oder Alirocumab behandelt wurden. Dazu verwendet er Daten des IMS PharmaScope RX [21]. Grundlage dieser Berechnung ist die Anzahl verordneter und durch gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten in Apotheken eingelöster Packungen in den jeweils verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen auf Quartalsebene für die Jahre 2016 bis 2019. Die Berechnung der jeweiligen Obergrenze erfolgte auf Basis der pro Arzneimittel insgesamt verordneten definierten Tagesdosis [23]. Die Berechnung der jeweiligen Untergrenze erfolgte dagegen auf Grundlage des Dosierungsrhythmus der jeweiligen Fachinformation [24,25]. Insgesamt sind nach diesen Berechnungsmethoden demnach im Jahr 2019 insgesamt 11 505 bis 13 331 Patientinnen und Patienten mit Evolocumab oder Alirocumab behandelt worden.

Zur Bestimmung der Patientenpopulation, die eine LDL-Apherese erhalten, geht der pU zunächst von den Kriterien der Anlage III, Nr. 35a der Arzneimittel- Richtlinie [3] zur Regelung der LDL-Apherese aus. Diese nennt folgende Kriterien:

- Die Patientin bzw. der Patient hat eine primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie.
- Die Patientin bzw. der Patient weist über 12 Monate eine Behandlung mit einer maximal verträglichen lipidsenkenden Therapie nach und erreicht seine LDL-C-Ziele nicht.

Schritt 2

Des Weiteren nimmt der pU an, dass die mit LDL-Apherese behandelten Patientinnen und Patienten beide Kriterien erfüllen. Hierzu zieht der pU den Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das aktuellste Jahr 2018 heran, wo alle

beantragten und genehmigten LDL-Apheresen (Neuanträge und Folgeanträge) bei schwerer Hypercholesterinämie bzw. bei isolierter Lipoprotein-a-Erhöhung verzeichnet sind [22].

So berechnet der pU für 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) eine Spanne von 15 145 bis 16 971 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pU beschreibt weiterhin, dass diese Zahl eine deutliche Unterschätzung der gesamten GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 darstellt, da therapieresistente Patientinnen und Patienten, für die eine LDL-Apherese-Behandlung potenziell indiziert, aber noch nicht erfolgt ist, unberücksichtigt bleiben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Fragestellung 1

Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe basierend auf der Publikation Dippel et al. (2017) [17] stellt der pU weitestgehend nachvollziehbar dar. Jedoch bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte:

- Bei der Umsetzung vom Schritt 4a und 4b (maximal verträgliche Statintherapie) werden nur 3 Statine berücksichtigt, darunter die beiden verordnungstärksten Wirkstoffe Simvastatin und Atorvastatin. Weitere Statine werden nicht berücksichtigt. Bei der Analyse wurden bestimmte Dosierungen festgelegt, weil individuell maximal verträgliche Dosierungen aus der Datenbank nicht selektiert werden können. Dies ist nachvollziehbar, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bereits niedrigere Dosierungen einer individuell angepassten, maximal verträglichen Statintherapie entsprechen. Beide Aspekte können zu einer Unterschätzung der Zielpopulation beitragen.
- Bei der Umsetzung von Kriterium 3 (Erreichen der LDL-C-Ziele) verwendet der pU eine Hochrechnung, da nur für 56,8 % der Patientinnen und Patienten in der Datenbank ein dokumentierter LDL-C-Wert vorliegt. Es fehlt jedoch eine Aussage dazu, ob diese Werte auf die Population ohne dokumentierte LDL-C-Werte übertragbar sind, da deren Strukturen nicht notwendigerweise übereinstimmen müssen.
- Bei der Umsetzung von Schritt 4a und 4b (Statin-Hochdosistherapie) ist der Bezug zum Schritt 4a und 4b (Erreichen der LDL-C-Zielwerte) in der Publikation von Dippel et al. (2017) [17] unklar. So ist der Wert von 8,5 % bzw. 3,4 % nicht in die Berechnung der Patientenzahl eingegangen. Jedoch ist vom Hintergrund des vergangenen Dokuments [10,26] davon auszugehen, dass die Autorinnen und Autoren der Publikation von Dippel et al. (2017) ausschließlich über diejenigen operationalisieren, die trotz einer Statinhochdosistherapie nicht die LDL-C Zielwerte erreichen. Somit fehlen Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz, die das Anwendungsgebiet laut Fachinformation ebenfalls umfasst.

- Darüber hinaus finden sich keine Informationen in Modul 3 A des Dossiers bzw. in der zugrunde gelegten Publikation von Dippel et al. (2017) [17], bei welchem Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft bzw. nicht ausgeschöpft worden sind. Diese Annahme ist aufgrund fehlender Informationen mit Unsicherheit versehen.
- Es wird nicht berücksichtigt, dass eine Vortherapie mit Ezetimib erfolgen muss [16]. Dies führt dazu, dass die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt werden.

Aufgrund der genannten Kritikpunkte sind die vom pU berechneten 262 154 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt, insbesondere da bei Patientinnen und Patienten, für die Bempedoinsäure/Ezetimib infrage kommt, nicht berücksichtigt wird, dass eine Vortherapie mit Ezetimib erfolgen muss.

Fragestellung 2

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf die Anzahl der durchgeführten LDL-Apheresen (Daten des IMS PharmaScope RX [21] und des KBV-Qualitätsberichts [22]).

Hierbei bezieht er Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Lipoprotein-a-Erhöhung mit in die Zielpopulation ein. Jedoch gehört diese Patientengruppe nicht zur Zielpopulation, sodass deren Einbezug nicht nachvollziehbar ist.

Der pU weist selbst daraufhin, dass Patientinnen und Patienten, für die eine Apherese-Behandlung zwar indiziert ist, aber nicht durchgeführt wurde, unberücksichtigt bleiben. Die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten lässt sich aber auf Basis der Angaben in Modul 3 A nicht quantifizieren.

Im Abgleich mit vorherigen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet [10,12,13] liegt die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 deutlich höher. Dies liegt daran, dass hier auch zusätzlich Patientinnen und Patienten, die 2019 Alirocumab oder Evolocumab erhalten haben, berücksichtigt werden. Das methodische Vorgehen des pU ist angesichts der Verordnungseinschränkung von Alirocumab und Evolocumab [3] grundsätzlich nachvollziehbar.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne jedoch in der Gesamtschau unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass einerseits die demografische Entwicklung zu einer erhöhten Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen führt. Andererseits hat sich der Lebensstil der Bevölkerung zu einer bewussteren und gesünderen Lebensweise gewandelt. Daher gibt der pU an, dass keine validen Aussagen zur Veränderung der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie in den nächsten 5 Jahren getroffen werden können.

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 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
- 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):
 - 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 Atorvastatin. Weitere Statine beispielsweise Rosuvastatin und Simvastatin berücksichtigt der pU nicht.

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

Fragestellung 2

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Für alle medikamentösen Therapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Bempedoinsäure/Ezetimib sowie den anderen lipidsenkenden Wirkstoffen entsprechen den Fachinformationen [16,24,27-30].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der LDL-Apherese sind plausibel und nachvollziehbar. Für die LDL-Apherese setzt der pU eine Behandlungsfrequenz von 1-mal alle 2 Wochen bis 1-mal pro Woche (26 bis 52 Behandlungen pro Jahr) an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch von Bempedoinsäure/Ezetimib und weiteren lipidsenkenden Wirkstoffen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [16,24,27-30].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bempedoinsäure/Ezetimib ist zum Stand 01.11.2020 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben des pU zu den Kosten von Bempedoinsäure/Ezetimib 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.

Die vom pU angegebenen Kosten der anderen Wirkstoffe werden korrekt entsprechend dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020 wiedergegeben.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese; 16,37 €) [31] und der Sachkostenpauschale zusammen. Diese wird jeweils von den 11 kassenärztlichen Vereinigungen auf deren Webseiten sowie dem G-BA-Beschluss aus dem Jahr 2016 [32] bestimmt. Auf Basis der öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen gibt der pU eine Spanne von 869,20 € [33,34] und 1278,23 € [32] an, woraus sich Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 885,57 € bis 1294,60 € ergeben.

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [35]). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten Mehrwertsteuersatz. Zusätzlich stellt der pU die Arzneimittelkosten mit dem Mehrwertsteuersatz von 19 % dar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU geht davon aus, dass regelhaft keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Bempedoinsäure/Ezetimib 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. Die Jahrestherapiekosten für die LDL-Apherese sind plausibel. Eine Übersicht der Jahrestherapiekosten und deren Bewertung ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Entwicklung der Verordnungszahlen sich nicht konkret prognostizieren lassen. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [16] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

- in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,
- bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Bempedoinsäure/Ezetimib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 ^{b, c}	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 medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen oder bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 ^a	Kommentar
Bempedoinsäure/ Ezetimib	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	262 154	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist überschätzt, insbesondere da bei Patientinnen und Patienten, für die Bempedoinsäure/Ezetimib infrage kommt, nicht berücksichtigt wird, dass eine Vortherapie mit Ezetimib erfolgen muss.
	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 ^{b, c}	15 145–16 971	Die vom pU angegebene Spanne ist in der Gesamtschau unsicher.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Anwendung von Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen oder bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.</p> <p>c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III [3] sind zu beachten.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Bempedoinsäure/Ezetimib allein oder in Kombination mit lipidsenkenden Therapien	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie	1664,88 ^b –4109,29 ^c	0	0	1664,88^b–4109,29^c	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie sowie für die hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien 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 medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{d, e}	26,37 ^f –2593,84 ^g	0	0	26,37^f–2593,84^g	
Evolocumab ^e oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^h ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	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 ^{d, e}	5857,36 ⁱ –69 913,04 ^j	0	0	5857,36ⁱ–69 913,04^j	

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	Arzneimittel- kosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapie- kosten in €	Kommentar
<p>a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten dar. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten enthalten den Mehrwertsteuersatz von 19 %.</p> <p>b. Diese Kosten beziehen sich auf Bempedoinsäure/Ezetimib.</p> <p>c. Diese Kosten beziehen sich auf Bempedoinsäure/Ezetimib + Atorvastatin + Colesevelam.</p> <p>d. Anwendung von Bempedoinsäure/Ezetimib gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen oder bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.</p> <p>e. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III [3] sind zu beachten.</p> <p>f. Diese Kosten beziehen sich auf Atorvastatin.</p> <p>g. Diese Kosten beziehen sich auf Ezetimib + Atorvastatin + Colesevelam.</p> <p>h. 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].</p> <p>i. Diese Kosten beziehen sich auf Evolocumab.</p> <p>j. Diese Kosten beziehen sich auf LDL-Apherese + Ezetimib + Atorvastatin + Colesevelam.</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 folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Bempedoinsäure/Ezetimib als auch dem EPAR entnommen.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung bzw. bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. bei dialysepflichtige Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Behandlung mit Bempedoinsäure/Ezetimib nicht empfohlen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels, Schwangerschaft, Stillzeit und gleichzeitiger Behandlung mit Statinen bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie: Alle Patienten, die Bempedoinsäure/Ezetimib zusätzlich zu einem Statin erhalten, sind auf das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie hinzuweisen und sind anzuweisen diese zu melden. Wenn diese Symptome auftreten, ist das Management Statin-assoziiierter Muskelsymptome in Erwägung zu ziehen.

Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum: Die Behandlung mit Bempedoinsäure/Ezetimib ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt.

Erhöhung der Transaminasen: Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Bempedoinsäure/Ezetimib ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf $> 3 \times \text{ULN}$ persistiert.

Wechselwirkungen: Es sind die Wechselwirkungen mit Fibraten, Ciclosporin, Antikoagulantien, Cholestyramin zu berücksichtigen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Bempedoinsäure/Ezetimib

Bempedoinsäure-Glucuronid ist ein OAT3-Substrat.

Der Anstieg von Bempedoinsäure zusammen mit Probenecid ist klinisch nicht bedeutsam.

Auswirkungen von Bempedoinsäure/Ezetimib auf andere Arzneimittel

Statine: Die Anwendung von Statinen zusammen mit Bempedoinsäure/Ezetimib führt zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Statin. Bei Simvastatin ist eine Dosisreduktion angezeigt.

Transportervermittelte Wechselwirkungen: Mögliche Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1, OATP1B3, OAT2 oder OAT3 sind, und Bempedoinsäure/Ezetimib sind zu berücksichtigen.

Sonstige Hinweise

Fertilität: Keine Auswirkungen.

Geringer Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung: Keine Anzeichen einer dosislimitierenden Toxizität.

Risk-Management-Plan

Aus dem EPAR ergeben sich keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung für Bempedoinsäure/Ezetimib, die über Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gemäß Fachinformation hinausgehen.“

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: 18.10.2019]. 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. Stand: 11. Februar 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 07.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2211/MVV-RL_2020-06-18_iK-2020-07-22.pdf.
5. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(6): 593-603. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487319864671>.
6. European Medicines Agency. Nilemdo: EPAR - Product Information [online]. 2020 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_en.pdf.
7. AbZ Pharma. Ezetimib AbZ 10 mg Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. 2016 [Zugriff: 07.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.pdf.
9. Daiichi Sankyo Deutschland. Bempedoinsäure (NILEMDO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/604/#dossier>].

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-47 [online]. 2016 [Zugriff: 26.02.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A18-74 [online]. 2019 [Zugriff: 06.02.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-74_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-38 [online]. 2015 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A18-19 [online]. 2018 [Zugriff: 22.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-19_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lomitapid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-23 [online]. 2015 [Zugriff: 22.09.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-23_Lomitapid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
15. European Medicines Agency. Nustendi: EPAR - Product Information [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nustendi-epar-product-information_en.pdf.
16. Daiichi Sankyo Deutschland. Fachinformation Nustendi. 2020.
17. Dippel FW, Parhofer KG, Muller-Bohn T et al. [Analysis of Secondary Data to Determine the Prevalence of Cardiovascular High Risk Patients with Hypercholesterolemia and Refractory Course of Treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2017; 142(6): e34-e41. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-123977>.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019. 2020.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands [online]. 2020. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html>.
20. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32(14): 1769-1818. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>.

21. Daiichi Sankyo Deutschland. Excel zur Herleitung der Patientenzahlen Modul 3A [unveröffentlicht]. 2020.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht Ausgabe 2019.
23. Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K et al. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Ausgabe 2019.
24. Amgen. Fachinformation Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen und 420 mg Injektionslösung in einer Patrone - Stand: April 2020.
25. Sanofi Aventis. Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen und 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand: März 2019.
26. 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>.
27. Hennig Arzneimittel. Atorvastatin Hennig 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten - Stand: März 2020.
28. Sanofi-Aventis Deutschland. Cholestagel 625 mg Filmtabletten - Stand: November 2018.
29. Ratiopharm. Colestyramin-ratiopharm - Stand: August 2018, Version 2.
30. A. Pharma. Ezetimib - 1 A Pharma 10 mg Tabletten - Stand: Februar 2019.
31. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2020.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
33. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Regionale GOP 2020/04 - Stand: April 2020.
34. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg - Stand: September 2020.
35. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schlieper, Georg	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war 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.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?