

Tragende Gründe

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

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inclisiran (Leqvio) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Inclisiran ist der 1. Februar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Januar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Inclisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Inclisiran nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inclisiran (Leqvio) gemäß Fachinformation

Leqvio 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inclisiran:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inclisiran:

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

- Evolocumab² oder Alirocumab² oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie sind im Anwendungsgebiet zugelassen: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und die PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet vor.
- Es liegen für das in diesem Verfahren zu betrachtende Anwendungsgebiet folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung vor:
 - Bempedoinsäure (Beschluss vom 15. April 2021),
 - Bempedoinsäure/Ezetimib (Beschluss vom 15. April 2021),

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

- Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016; Beschluss vom 6. September 2018 – erneute Nutzenbewertung nach § 14 Verfo),
 - Alirocumab (Beschluss vom 4. Mai 2016; Beschluss vom 2. Mai 2019 – erneute Nutzenbewertung nach § 14 Verfo),
 - Lomitapid (Beschluss vom 27. November 2015).
- Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
 - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
 - ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
 - ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.
 - Weiterhin bestehen gemäß Anlage III Nr. 35a und 35b Verordnungseinschränkungen jeweils für die verschreibungspflichtigen Wirkstoffe Evolocumab und Alirocumab in der vorliegenden Indikation. Demnach sind Evolocumab und Alirocumab je nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden sind. Dies gilt nicht für Patienten:
 - mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (*siehe Anlage III 35a. Evolocumab*) oder
 - mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung. (*siehe Anlage III 35a Evolocumab und 35b Alirocumab*).
 - Therapiehinweise (AM-RL Anlage IV): der Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009) wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben. Es liegt ein Bericht des IQWiG zur Nutzenbewertung von Ezetimib (Rapid Report Version 2.0) vom 03.09.2019 vor.
 - Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt in der Anlage I: *Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden* – die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R.

hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, durchgeführt werden. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

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

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

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

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT³ eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert. Vor diesem Hintergrund werden insbesondere Fibrate nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt laut Leitlinienempfehlung die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden

³ Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

Therapie die nächste Option der Therapieeskalation dar. Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab dar. Evolocumab und Alirocumab können somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Option für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden. Evolocumab, Alirocumab und LDL-Apherese stellen für die Patientengruppe b) gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

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

Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung vor Studieneinschluss noch nicht ausgeschöpft worden sind, entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inclisiran wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patientengruppe a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ergänzend zu einer Diät wurden keine

Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Inclisiran ist zugelassen 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 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt.

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

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

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

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

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

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Zum einen wurden nicht alle auf dem Markt verfügbaren Statine berücksichtigt. Zum anderen beruht die Beurteilung zur LDL-Zielwerterreichung ausschließlich auf einem erfassten LDL-C-Wert. Aus klinischer Sicht kann jedoch der LDL-C-Wert Schwankungen unterliegen, so dass hierfür mehrere LDL-C-Werte im Zeitverlauf notwendig gewesen wären. Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit nur einem dokumentierten LDL-C-Wert ergibt sich potenziell eine Überschätzung der Zielpopulation. Darüber hinaus war für fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten kein LDL-C-Wert dokumentiert, was zusätzlich zu den oben genannten Unsicherheiten beiträgt.

Patientengruppe a)

Trotz der oben beschriebenen Limitationen wird für die Bestimmung der Gesamtzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Obergrenze die Anzahl von insgesamt 410 915 Erwachsenen gemäß Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Vor dem Hintergrund der Limitationen des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers und aufgrund der Tatsache, dass die vorgelegten Patientenzahlen von den bereits veröffentlichten Patientenzahlen abweichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, eine Spanne zu bilden, in der die bereits veröffentlichten Patientenzahlen berücksichtigt werden. Als Untergrenze werden daher die Angaben wie in den vorangegangenen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in den entsprechenden Patientengruppen^{4, 5, 6} berücksichtigt. Für die Obergrenze der hier zu betrachtenden Patientengruppe a) wird die Angabe entsprechend der gesamten GKV-Zielpopulation abzüglich ca. 21 000 Erwachsenen gemäß der Obergrenze der Patientengruppe b) zugrunde gelegt.

Patientengruppe b)

Auch in der Patientengruppe b) wird aufgrund der bereits genannten Unsicherheiten als sachgerecht angesehen, eine Spanne zu bilden.

In der Untergrenze werden die bereits veröffentlichten Patientenzahlen entsprechend berücksichtigt⁶.

In der Obergrenze werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bezüglich der Anzahl an Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die eine Verordnung von Alirocumab oder Evolocumab ermittelt wurde, zuzüglich derjenigen Erwachsenen mit einer Apherese-Behandlung aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie.

⁴ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf

⁵ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf

⁶ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/604/#beschluesse>

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Leqvio (Wirkstoff: Inclisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juni 2021):

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Kosten der Arzneimittel:

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Inclisiran

Die empfohlene Dosierung von Inclisiran beträgt gemäß Fachinformation 284 mg alle 6 Monate.

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

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare Statin-Dosis vorauszusetzen ist, wird exemplarisch eine Simvastatin-Therapie in einem Dosierungsbereich

von näherungsweise 40 mg bis 80 mg täglich (bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen) für die Kostenkalkulation herangezogen.

Für die Kombination von Inclisiran mit anderen Lipidsenkern außer einem Statin bzw. zusätzlich zu einem Statin wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten exemplarisch Kombinationen mit Ezetimib und Colesevelam bzw. Colestyramin dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Medikamentöse lipidsenkende Therapie

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

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

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

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

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

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter einer Monotherapie mit Alirocumab, werden die gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierungen von entweder 75 mg Alirocumab alle zwei Wochen oder bei Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung

(> 60 %) erforderlich ist, die Gabe von 150 mg (aller zwei Wochen) oder 300 mg Alirocumab (aller vier Wochen), jeweils als subkutane Gabe herangezogen.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Inclisiran	Kontinuierlich, 1 x alle 182,5 Tage ⁷	2	1	2
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Inclisiran	In Zyklen,	2	1	2

⁷ Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
	1 x alle 182,5 Tage			
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Alirocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder	26,1	1	26,1
	oder			

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Patientenpopulation a)					
Inclisiran	284 mg	284 mg	1 x 284 mg	2	2 x 284 mg
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁸	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1 460 x 625 mg - 2 190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2 190 x 4 g

⁸ Als Kombinationstherapie: Die empfohlene Maximaldosis von Colesevelam beträgt 6 Tabletten pro Tag (3,75 g).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b)					
Inclisiran	284 mg	284 mg	1 x 284 mg	2	2 x 284 mg
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁸	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg 6 x 625 mg	365	1 460 x 625 mg 2 190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL - Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁸	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1 460 x 625 mg - 2 190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b)					
Evolocumab	140 mg – 420 mg	140 mg – 420 mg	1 x 140 mg - 1 x 420 mg	13,0 – 26,1	26,1 x 140 mg - 13,0 x 420 mg
Alirocumab	75 mg – 150 mg	75 mg – 150 mg	1 x 75 mg – 1 x 150 mg	26,1	26,1 x 75 mg – 26,1 x 150 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0	13,0 x 300 mg
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁸	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1 460 x 625 mg - 2 190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	3 65 x 4 g - 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL - Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inclisiran	1 ILO	2 896,10 €	1,77 €	162,12 €	2 732,21 €
Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,37 €	1,77 €	10,76 €	192,84 €
Colestyramin ⁹ 4g	400 GSE	53,11 €	1,77 €	3,33 €	48,01 €
Ezetimib ⁹ 10 mg	100 TAB	45,43 €	1,77 €	2,72 €	40,94 €
Simvastatin ⁹ 40 mg	100 FTA	21,43 €	1,77 €	0,82 €	18,84 €
Simvastatin ⁹ 80 mg	100 FTA	30,18 €	1,77 €	1,51 €	26,90 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
LDL - Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1.294,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,37 €	1,77 €	10,76 €	192,84 €
Colestyramin ⁹ 4g	400 GSE	53,11 €	1,77 €	3,33 €	48,01 €
Evolocumab 140 mg	6 PEN	1 433,63 €	1,77 €	78,76 €	1 353,10 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 551,44 €	1,77 €	85,33 €	1 464,34 €
Alirocumab 75 mg	6 ILO	1 433,63 €	1,77 €	0,00 €	1 431,86 €
Alirocumab 300 mg	3 ILO	1 551,44 €	1,77 €	0,00 €	1 549,67 €
Ezetimib ⁹ 10 mg	100 TAB	45,43 €	1,77 €	2,72 €	40,94 €
Simvastatin ⁹ 40 mg	100 FTA	21,43 €	1,77 €	0,82 €	18,84 €
Simvastatin ⁹ 80 mg	100 FTA	30,18 €	1,77 €	1,51 €	26,90 €
LDL - Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1 294,81 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, GSE = GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, ILO = Injektionslösung, PEN = Fertigpen, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inclisiran beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Inclisiran beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2021 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	16. Juni 2021 30. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken