

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Inclisiran (Leqvio<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.01.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	16
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

No table of figures entries found.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASCVD	Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (engl.: Atherosclerotic Cardiovascular Disease)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	European Public Assessment Report
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
EU-RMP	EU Safety Risk Management Plan

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Inclisiran (Inclisiran-Natrium)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Leqvio®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C10AX16</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	<b>43399 (43400)</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>16701058 16800978</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>E78.- (Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien): E78.0 (Reine Hypercholesterinämie) E78.2 (Gemischte Hyperlipidämie)</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I24558 (Heterozygote Hyperlipoproteinämie Typ IIa) I2439 (Reine Hypercholesterinämie) I2449 (Gemischte Hyperlipidämie)</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Leqvio<sup>®</sup> wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.</li> </ul>	09.12.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Für kein weiteres Anwendungsgebiet derzeit zugelassen.	Nicht zutreffend.

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A1 <sup>c,f</sup>	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern <sup>f</sup>
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A2 <sup>d,f</sup>	Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie <sup>f</sup>
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A3 <sup>e,g</sup>	Andere (als Statine) Lipidsenker (Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie zur Lipidsenkung <sup>g</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</p> <p>d: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind</p> <p>e: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen</p> <p>f: Vom G-BA für Inclisiran festgelegte Teilpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>g: Vom G-BA für Evolocumab/Alirocumab festgelegte Teilpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie (ohne Fibrate)</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 29. Oktober 2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Inclisiran statt, in dem für die Teilpopulationen A1 und A2 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie, zusätzlich zur diätetischen Therapie, ist für

a) Erwachsene [...], bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

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

b) Erwachsene [...], bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind:

- Evolocumab<sup>1</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulationen wird gefolgt.

Für die Teilpopulation A3 (Erwachsene [...], die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen) wurde der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren gefolgt:

- Andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie zur Lipidsenkung

Für das vorliegende Dossier wurden jedoch die Fibrate aus der Liste der Wirkstoffe gestrichen, da Fibrate aufgrund von fehlender Evidenz zur klinischen Wirksamkeit im Beratungsgespräch vom 29. Oktober 2020 vom G-BA grundsätzlich nicht (mehr) als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wurden.

---

<sup>1</sup> Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der medizinische Nutzen von Inclisiran im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) sowie der gemischten Dyslipidämie gilt mit der Zulassung als belegt. Es wurden keine Studien identifiziert, die die Kriterien für die Nutzenbewertung erfüllen. Ein Zusatznutzen von Inclisiran im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher in diesem Dossier nicht beansprucht.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A1 <sup>c</sup>	nein
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A2 <sup>d</sup>	nein
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A3 <sup>e</sup>	nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
c: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

e: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Es wurden keine Studien identifiziert, die die Kriterien für die Nutzenbewertung erfüllen. Ein Zusatznutzen von Inclisiran im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischte Dyslipidämie wird in diesem Dossier nicht beansprucht.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

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.

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind daher erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die ihre angestrebten LDL-C-Zielwerte trotz maximal-tolerierter Statin-Dosis nicht erreichen.

Die Zielpopulation wurde für das vorliegende Dossier in drei Teilpopulationen eingeteilt:

- A1** Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
- A2** Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind
- A3** Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

***Therapeutischer Bedarf***

Die primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) bzw. gemischte Dyslipidämie ist eine chronische Erkrankung. Aus der kumulativen Exposition mit erhöhten LDL-C-Werten kann sich eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) mit gravierenden klinischen Manifestationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall entwickeln, die zum Tod führen kann. Ziel der Interventionsmaßnahmen bei Dyslipidämien ist daher die Vermeidung erster oder wiederholter kardiovaskulärer Ereignisse.

Neben diätetischen Maßnahmen bildet die Senkung erhöhter LDL-C-Werte den Grundstein der Behandlungsstrategie. Zur medikamentösen Lipidsenkung stehen aktuell sechs Wirkstoffklassen zur Verfügung, die allerdings oft nicht ausreichen, um die von den Leitlinien geforderten LDL-C-Zielwerte zu erreichen.

***Bedarfsdeckung durch Inclisiran***

Durch seinen neuartigen Wirkmechanismus ist Inclisiran in der Lage, den LDL-C-Wert zusätzlich zu Statinen um etwa 50 % zu senken und damit potenziell das kardiovaskuläre Risiko deutlich zu reduzieren. Die LDL-C-Senkung ist langanhaltend, sodass Inclisiran lediglich zweimal im Jahr verabreicht werden muss. Dies vereinfacht die Versorgung der Patienten und kann zu einer besseren Therapieadhärenz führen.

Mit Inclisiran steht außerdem eine weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten zur Verfügung, die Statine aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen.

Insgesamt ermöglicht Inclisiran, das kardiovaskuläre Risiko und die Lebensqualität von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie deutlich zu verbessern.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A1 <sup>b</sup>	278.414 – 307.330
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A2 <sup>c</sup>	101.222 – 130.138 <sup>e</sup> 19.554 – 44.698 <sup>f</sup>
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A3 <sup>d</sup>	2.393

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind  
c: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind  
d: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen  
e: Patienten, die entsprechend der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung für eine Apherese in Frage kommen  
f: Patienten, die entsprechend der Verordnungseinschränkung nach Arzneimittelrichtlinie für eine Therapie mit PCSK9-Hemmern in Frage kommen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A1	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Kein Zusatznutzen beansprucht	278.414 – 307.330
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A2	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind	Kein Zusatznutzen beansprucht	101.222 – 130.138 <sup>b</sup> 19.554 – 44.698 <sup>c</sup>
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A3	Patienten, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen	Kein Zusatznutzen beansprucht	2.393
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Patienten, die entsprechend der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung für eine Apherese in Frage kommen</p> <p>c: Patienten, die entsprechend der Verordnungseinschränkung nach Arzneimittelrichtlinie für eine Therapie mit PCSK9-Hemmern in Frage kommen</p>				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A1 <sup>b</sup>	5.464,42 – 8.196,63
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A2 <sup>c</sup>	5.464,42 – 8.196,63
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A3 <sup>d</sup>	5.464,42 – 8.196,63

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

d: Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A1	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	68,77 – 2.593,84
A	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A2	Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind	5.857,36 – 128.576,32
A	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A3	Andere (als Statine) Lipidsenker (Anionenaustauscher, Cholesterin-Resorptionshemmer) als Monotherapie zur Lipidsenkung	Patienten, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen	149,43 – 2.886,69
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. In Anbetracht dessen, dass Inclisiran renal eliminiert wird, sollte eine Hämodialyse frühestens 72 Stunden nach Anwendung von Inclisiran erfolgen.
- Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei
  - älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre)
  - Patienten mit geringer (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung
- Es liegen keine ausreichenden Informationen vor zur Anwendung bei
  - Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C); Anwendung bei diesen Patienten mit Vorsicht
  - Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren
  - Schwangeren; Anwendung bei Schwangeren daher vermeiden
- Es ist nicht bekannt, ob Inclisiran in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.
- Es liegen keine Daten zur Wirkung von Inclisiran auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor.
- Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Inclisiran. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und bei Bedarf sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.