

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inclisiran (Leqvio®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär
und nicht-familiär) und gemischte Dyslipidämie*

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

Stand: 27.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	89
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien des Dossiers	10
Tabelle 3-2: Diagnosekriterien des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) für die familiäre Hypercholesterinämie	18
Tabelle 3-3: Kardiovaskuläre Risikokategorien.....	21
Tabelle 3-4: LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit des kardiovaskulären Risikos gemäß aktueller Leitlinien	23
Tabelle 3-5: Erwarteter durchschnittlicher Nutzen der medikamentösen LDL-C-senkenden Therapien	26
Tabelle 3-6: Ergebnisse zur Prävalenz der Hypercholesterinämie/gemischten Dyslipidämie in Deutschland aus der Literatur	30
Tabelle 3-7: Ergebnisse zur Prävalenz der HeFH in Deutschland aus der Literatur	31
Tabelle 3-8: Prävalenz der Patienten mit mindestens zwei gesicherten entsprechenden E78.- Diagnosen ^a in den Jahren 2016, 2018 und 2020 ^b	33
Tabelle 3-9: Prävalenz der Patienten (mit sehr hohem und hohem kardiovaskulären Risiko) mit mindestens zwei gesicherten entsprechenden E78.- Diagnosen ^a in den Jahren 2016, 2018 und 2020 ^b , die mit den definierten hochintensiven Statinen ^c sowie lipidsenkenden Kombinationstherapien zusammen mit den definierten Statinwirkstoffen (dosisunabhängig) behandelt werden und ihren individuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichen	34
Tabelle 3-10: Prävalenz der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit mindestens zwei gesicherten entsprechenden E78.- Diagnosen ^a in den Jahren 2016, 2018 und 2020 ^b , die mit den definierten hochintensiven Statinen ^c sowie lipidsenkenden Kombinationstherapien zusammen mit den definierten Statinwirkstoffen (dann dosisunabhängig) behandelt werden und ihren individuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichen	35
Tabelle 3-11: Prävalenz der Patienten mit mindestens zwei gesicherten entsprechenden E78.- Diagnosen ^a in den Jahren 2016, 2018 und 2020 ^b und einer Statin-Intoleranz bzw. Statin-Kontraindikation, die ihren individuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichen.....	35
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-13: ICD-10-GM 2020-Kodierungen zum Aufgreifen der Zielpopulation.....	38
Tabelle 3-14: ICD-10-GM 2020 Kodierungen und Freitextsuche, die für die Klassifikation des Risikos nach der ESC/EAS-Leitlinie herangezogen wurden.....	40
Tabelle 3-15: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf den oben genannten Aufgreifkriterien – Teilpopulation A1	42
Tabelle 3-16: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf den oben genannten Aufgreifkriterien – Teilpopulation A2	46
Tabelle 3-17: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf den oben genannten Aufgreifkriterien – Teilpopulation A2 (mit Verordnungseinschränkung)	47

Tabelle 3-18: Patienten mit mindestens einer Verordnung der Wirkstoffe Alirocumab oder Evolocumab in 2020 (August 2019 bis Juli 2020)	48
Tabelle 3-19: Einsatz von LDL-Apherese in Deutschland (Ergebnisse aus der Literatur)	48
Tabelle 3-20: ATC-Codes der lipidsenkenden Therapien, von denen mindestens eine im 12-Monatszeitraum vorliegen mussten	49
Tabelle 3-21: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf den oben genannten Aufgreifkriterien – Teilpopulation A3	52
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	53
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
Tabelle 3-27: Kostenpauschalen der KVen für LDL-Apherese	78
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	82
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	82
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	84
Tabelle 3-32: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	94
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	98

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	Akutes Koronarsyndrom (engl.: acute coronary syndrome)
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ApoB	Apolipoprotein B
ASCVD	Atherosklerotische CVD (engl.: atherosclerotic cardiovascular disease)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
CABG	Koronarer Bypass (engl.: coronary artery bypass graft)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (engl.: Committee for Medicinal Products for Human Use)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (engl.: chronic kidney disease)
CT	Computertomographie
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung (engl.: cardiovascular disease)
DETECT	Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network (-Diagnosekriterien)
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: deoxyribonucleic acid)
EAS	European Atherosclerosis Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl.: estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAPI	Hausärztlich tätige Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten
HDL-C	High-density-Lipoprotein Cholesterin

Abkürzung	Bedeutung
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (engl.: International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification)
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LA	LDL-Apherese
LDL-C	Low-density-Lipoprotein Cholesterin
LDLR	LDL-Rezeptoren
MAH	Marketing Authorization Holder
MI	Myokardinfarkt
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
PKV	Private Krankenversicherung
RMP	Risikomanagement-Plan
SAMS	Statin-assoziierte Muskelsymptome
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SGB	Sozialgesetzbuch
T1/2DM	Typ-1/2-Diabetes mellitus
TIA	Transitorische ischämische Attacke
US-MEDPED	US Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (-Diagnosekriterien)
VLDL	Very-low-density-Lipoprotein

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, lautet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischte Dyslipidämie.

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 (1).

Für das vorliegende Dossier wurde die Zielpopulation in drei Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien unterteilt (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien des Dossiers

	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, <u>bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u> ^a	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern ^a
A2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, <u>bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind</u> ^a	Evolocumab ^b oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie ^a
A3	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, <u>die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen</u> ^c	Andere (als Statine) Lipidsenker (Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie zur Lipidsenkung ^c
<p>a: Vom G-BA für Inclisiran festgelegte Teilpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie (2) b: Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten (2). c: Vom G-BA für Evolocumab/Alirocumab festgelegte Teilpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie ohne Fibrate (3-5)</p>		

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Inclisiran in der vorliegenden Indikation fand am 29. Oktober 2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA statt. Vom G-BA wurde darin für die Teilpopulationen **A1** und **A2** folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 17. November 2020 bestätigt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-244 (2)).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie, zusätzlich zur diätetischen Therapie, ist für

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

- Evolocumab¹ 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Teilpopulation **A3** (Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär), die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen) wurde im Beratungsgespräch

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

vom 29. Oktober 2020 und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch nicht separat adressiert (2).

In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der vorliegenden Indikation wurde vom G-BA für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (3-5):

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie

Im vorliegenden Nutzendossier wird dieser Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation der Statin-intoleranten Patienten mit Ausnahme der Fibrate gefolgt. Aufgrund von fehlender Evidenz zur klinischen Wirksamkeit wurden Fibrate im Beratungsgespräch vom 29. Oktober 2020 und in der entsprechenden Niederschrift grundsätzlich nicht (mehr) als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen (2).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu dem Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf der entsprechenden Niederschrift zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-244 (2)).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 12/2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-244 (Inclisiran). 2020.
3. Amgen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Evolocumab (Repatha®) - Modul 3B. 2015.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab (Praluent®) - Modul 3B. 2015.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab (Praluent®) - Modul 3D. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung

Die Hypercholesterinämie ist eine Fettstoffwechselstörung (Dyslipidämie), die durch eine dauerhafte Erhöhung des Low-density-Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Wertes im Blut gekennzeichnet ist. Sie ist eine chronische Erkrankung, die lange asymptomatisch bleibt und daher oft erst spät diagnostiziert wird. Aus der kumulativen Exposition mit erhöhten LDL-C-Werten kann sich jedoch eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) mit gravierenden Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall entwickeln, die zum Tod führen kann. In Europa sterben jährlich etwa 4 Millionen Menschen an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung (1-3). Damit sind kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) – auch in Deutschland – weiterhin die häufigste Todesursache (4, 5).

Bei der Hypercholesterinämie wird zwischen einer familiären und einer nicht-familiären Form unterschieden. Familiäre Hypercholesterinämien haben genetische Ursachen und stellen eine der häufigsten vererbten Stoffwechselerkrankungen dar. Je nach Erbgang differenziert sich die familiäre Hypercholesterinämie in die heterozygote familiäre (HeFH) und die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH). Nicht-familiäre Hypercholesterinämien liegen keine spezifische genetische Erkrankung zugrunde, sondern ein Zusammenspiel aus polygenetischen Einflüssen und Umweltfaktoren wie ungesunder Ernährung und Bewegungsmangel.

Die European Medicines Agency (EMA) unterscheidet weiterhin zwischen einer primären und sekundären Form der Hypercholesterinämie (6). Als primäre Hypercholesterinämie werden alle Arten der Hypercholesterinämie bezeichnet, die durch eine familiäre oder nicht-familiäre Störung des Fettstoffwechsels verursacht sind. Sekundäre Hypercholesterinämien sind als Hypercholesterinämien definiert, die indirekt durch andere Ursachen erworben werden, wie z. B. durch eine Schilddrüsenunterfunktion oder bestimmte Arzneimittel.

Wenn die Hypercholesterinämie von anderen, die Normwerte übersteigenden Veränderungen des Lipidprofils begleitet wird, spricht man von einer gemischten Dyslipidämie. In den meisten Fällen kommen bei einer gemischten Dyslipidämie zu den erhöhten LDL-C-Werten ein erhöhter Triglyzeridspiegel und ein zu niedriger High-density-Lipoprotein (HDL)-C-Wert hinzu.

Im Folgenden werden die Ursachen, die bei den verschiedenen Formen der Hypercholesterinämie zu einer Erhöhung der LDL-C-Serumkonzentration führen, sowie die Pathogenese der ASCVD näher erläutert.

Ursachen der Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie

LDL-C spielt eine Schlüsselrolle im Lipidstoffwechsel und ist für den Transport von wasserunlöslichen Substanzen, die unter anderem als Baumaterial für Zellmembranen, Hormonen und Vitaminen eine Rolle spielen, von der Leber zu den Geweben verantwortlich. Es entsteht durch Umwandlung des Very-low-density-Lipoproteins (VLDL), welches in der Leber gebildet und in den Blutkreislauf freigesetzt wird. Im Blut bindet VLDL mit Hilfe von Lipasen vor allem zirkulierendes Cholesterin, Triglyzeride und Phospholipide und wird zu LDL-C. „Überschüssiges“ LDL-C kann wiederum durch die Leber aufgenommen und aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Bei gesunden Menschen wird dadurch die Konzentration von LDL-C im Blut ständig angepasst, damit sie nicht zu hoch wird.

LDL-C wird von der Leber aus dem Blut entfernt, indem es durch spezifische Rezeptoren auf der Leberoberfläche, den LDL-Rezeptoren (LDLR), gebunden und von den Leberzellen aufgenommen wird. Die LDLR-Dichte auf Leberzellen und damit das Ausmaß, in dem LDL-C aus dem Blut entfernt werden kann, wird durch einen Rückkopplungs-Mechanismus reguliert: Ist die Konzentration an LDL-C in Leberzellen niedrig, sorgt das überwiegend von Leberzellen gebildete Enzym Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9), welches gleichzeitig mit LDL-C an den LDLR bindet, für einen Abbau der LDLR nach Internalisierung des Gesamtkomplexes. Dadurch wird das Recycling der LDLR verhindert und es kann weniger LDL-C aufgenommen werden – die LDL-C-Serumkonzentration steigt (7). LDLR ohne gebundenes PCSK9 hingegen werden recycelt und erneut in die Plasmamembran eingebaut, was wiederum für eine vermehrte Aufnahme von LDL-C in die Leberzellen sorgt – die LDL-C-Serumkonzentration sinkt.

Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine überwiegend autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einem breiten Spektrum an klinischen Manifestationen, die sich je nach Anzahl und Ausprägung der genetischen Mutationen unterschiedlich äußert. Die meisten Fälle von familiärer Hypercholesterinämie können auf Mutationen in einem von drei Genen des Lipidstoffwechsels zurückgeführt werden.

Mutationen im LDLR sind der am häufigsten auftretende genetische Defekt, der bei etwa 90 % aller Individuen mit familiärer Hypercholesterinämie auftritt (8). Durch die Beeinträchtigung der LDLR wird LDL-C aus dem Blut weniger effizient beseitigt und die LDL-C-Serumkonzentration steigt.

Bei 5 – 10 % der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie finden sich Mutationen in APOB, dem Gen für das Apolipoprotein B (ApoB) (8, 9). ApoB ist eine Proteinkomponente von LDL-C und für die Bindung von LDL-C an den LDLR und damit für die Aufnahme von LDL-C in Leberzellen verantwortlich. Folglich führen Funktionsverlust-Mutationen in APOB ebenfalls zu einer reduzierten Aufnahme von LDL-C durch LDLR. APOB-Mutationen resultieren jedoch in der Regel in einem milderem Phänotyp als LDLR-Mutationen. Die

häufigste mit familiärer Hypercholesterinämie einhergehende APOB-Mutation ist im Vergleich zur gesunden Population mit einem 7-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung verbunden (10). Einige APOB-Mutationen erhöhen das Risiko nur um das 2,7-Fache, während andere das kardiovaskuläre Risiko gar nicht erhöhen (11).

Mutationen im Gen für PCSK9 sind bei etwa 1 % der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich und diese sind in ihrem klinischen Phänotyp äußerst variabel (8, 9). Resultiert die Mutation in einem *gain of function*, wird die Funktion von PCSK9 verstärkt. Dies führt zu einem vermehrten Abbau der LDLR in Leberzellen und ebenfalls zu einer reduzierten Beseitigung von LDL-C aus dem Blut.

Die meisten Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) weisen eine heterozygote Form (HeFH) auf, bei der nur ein Allel des jeweiligen Gens betroffen ist. Daher kann die Funktion eines defekten Allels durch das intakte Allel noch teilweise ausgeglichen werden. Lediglich bei einem geringen Teil der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie sind beide Allele desselben Gens betroffen (HoFH). Dabei können beide Allele eines Gens dieselbe Mutation oder unterschiedliche Mutationen aufweisen. Aufgrund der daraus resultierenden gravierenderen Defekte im Lipidstoffwechsel äußert sich eine HoFH in einem deutlich schwereren Krankheitsverlauf als eine HeFH. Bei Nullmutanten ist der genetische Defekt beispielsweise so stark ausgeprägt, dass ein betroffenes Gen überhaupt nicht mehr exprimiert wird. Dies führt zu einem kompletten Funktionsverlust des dazugehörigen Proteins. Daher sind Nullmutationen für den LDLR mit den schwersten Formen der familiären Hypercholesterinämie und dem größten kardiovaskulären Risiko assoziiert (12). Da die HoFH nicht im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dokuments enthalten ist, wird auf diese im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Im Unterschied zur familiären Hypercholesterinämie haben die nicht-vererbten Formen der Hypercholesterinämie (nicht-familiäre Hypercholesterinämie) keine spezifischen genetischen Ursachen. Das gleiche gilt für die gemischte Dyslipidämie.

Pathogenese der ASCVD

Unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache stehen erhöhte LDL-C-Serumkonzentrationen - und damit alle Formen der Hypercholesterinämie - in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen und ASCVD (13-15). Dabei spielt sowohl die Konzentration an LDL-C (und weiterer ApoB-beinhaltender Lipoproteine) im Blut als auch die Dauer der Exposition mit erhöhten LDL-C-Werten eine Rolle (16). Die European Atherosclerosis Society (EAS) bewertete das Konzept der „kumulativen LDL-C-Exposition“ als wichtigsten ursächlichen Faktor für die Entstehung von ASCVD erst kürzlich in einem Konsensus-Statement als zweifelsfrei erwiesen (15). Für ihre Bewertung trugen die Autoren die vorhandene epidemiologische, klinische und genetische Evidenz zusammen und prüften diese anhand der Bradford-Hill-Kriterien für Kausalität. Alle Kriterien wurden mit dem Evidenzgrad 1 erfüllt, so dass die Autoren zu dem Schluss kommen, dass die verfügbaren Studien konsistente und eindeutige Evidenz für den kausalen

Zusammenhang zwischen der kumulativen LDL-C-Exposition und der Entstehung von Atherosklerose liefern (15).

Typischerweise startet eine Atherosklerose mit einer Dysfunktion der Endothelzellen in der Gefäßwand, die unter anderem durch inflammatorische Prozesse oder hohen Blutdruck getriggert werden kann. Dadurch lockert sich der Zellverband und es kommt zu einer lokalen Anhäufung von ApoB-beinhaltenen Lipoproteinen, wie LDL-C, im subendothelialen Raum. Die angesammelten Lipoproteine werden chemisch modifiziert (oxidiert und/oder glykiert), was zusammen mit weiteren atherogenen Faktoren zur Aktivierung der Endothelzellen führt (17).

Aktivierte Endothelzellen exprimieren verstärkt proinflammatorische Oberflächenrezeptoren und chemische Lockstoffe (Zytokine), die Monozyten, dendritische Zellen, Mastzellen und T-Zellen des Immunsystems anlocken. Monozyten dringen in die Gefäßwand ein und differenzieren sich vor Ort zu Makrophagen und schließlich durch die Aufnahme der modifizierten Lipoproteine weiter zu Schaumzellen. Die Anhäufung von Schaumzellen in der Gefäßwand ist zunächst als gelber Fleck oder Streifen mehrlagiger Schaumzellen erkennbar (Fatty Streaks). Die Schaumzellen fördern die Rekrutierung weiterer Immunzellen und verstärken die LDL-Modifizierung, wodurch sich immer mehr Schaumzellen im endothelialen Raum der Gefäße ansammeln (14). Zusätzlich setzen Schaumzellen und andere Immunzellen Wachstumsfaktoren frei, die glatte Muskelzellen rekrutieren. Diese Muskelzellen proliferieren und lagern sich netzwerkartig auf der Gefäßwandinnenseite der Läsion ab. Es entstehen sogenannte atheromatöse Plaques, die vor allem Cholesterin und Kalzium beinhalten (13, 17). Einige der glatten Muskelzellen können ebenfalls Lipoproteine aufnehmen und zu Schaumzellen werden, wodurch sie zur Anhäufung von Cholesterin in der Läsion beitragen. Diese Prozesse führen zu einer stetigen Vergrößerung der atheromatösen Plaques (16).

In späteren Stadien werden die entstandenen Plaques durch vaskuläres *Remodeling* und der Ausbildung einer fibrösen Kappe zu stabilen Plaques, die weniger weit in das Gefäßinnere hineinragen. Dadurch sinkt zunächst das Risiko eines Gefäßverschlusses und damit die Entwicklung von klinischen Symptomen. Dauert die LDL-C-induzierte Inflammation jedoch weiter an, erreicht das Ausmaß der atherosklerotischen Plaquebildung schließlich einen kritischen Schwellenwert. Durch das Absterben von glatten Muskelzellen kommt es zu einem Ausdünnen der fibrösen Kappe und es entwickeln sich durch das vermehrte Absterben von Makrophagen nekrotische Veränderungen im Inneren der Plaques, in deren Folge es zum Herauslösen von Plaquestücken oder gar ganzer Plaques kommen kann (16). Da die atherosklerotischen Plaques mit der Zeit proportional zur Serumkonzentration von LDL-C und weiterer ApoB-beinhaltenen Lipoproteine wachsen, erreichen Personen mit höheren LDL-C-Werten den kritischen Schwellenwert für die kumulative LDL-C-Exposition schneller und besitzen ein höheres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (16).

Durch das Aufbrechen der atherosklerotischen Plaques werden prothrombotische Faktoren aus dem Inneren der Plaques in den Blutkreislauf freigesetzt. Diese fördern die Bildung von Blutgerinnseln und Blutpfropfen (Thromben) durch Blutplättchen, was häufig zu einem akuten arteriellen Verschluss führt. Durch den Thrombus reduziert sich der Blutstrom zum betroffenen

Organ und führt zu einer Unterversorgung und schließlich zur Zerstörung von Zellen des betroffenen Organs (14). Die häufigsten durch Thromben ausgelösten klinischen Manifestationen der ASCVD sind Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall und plötzlicher Herztod (16).

Neben einer erhöhten LDL-C-Serumkonzentration gibt es zusätzliche Risikofaktoren, die die Entwicklung einer ASCVD begünstigen. Dazu zählen Übergewicht und ein ungesunder Lebensstil (Rauchen, Bewegungsmangel, Fehlernährung), aber auch Komorbiditäten wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus (1).

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Eine Dyslipidämie an sich ist bis zum Auftreten des ersten kardiovaskulären Ereignisses selten mit spürbaren Symptomen verbunden. Patienten mit einer HeFH weisen jedoch einen LDL-C-Wert zwischen 190 und > 450 mg/dl auf, der damit zwei- bis dreimal so hoch wie bei gesunden Menschen und in der Regel höher als bei Patienten mit einer nicht-familiären Hypercholesterinämie oder einer gemischten Dyslipidämie ist (18).

Im Laufe der HeFH können sich durch die stark erhöhte LDL-C-Konzentration im Blut noch vor dem Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses an der Körperoberfläche sichtbare Cholesterinablagerungen (Xanthome) bilden (19). Solche abnormen Cholesterinspeicherungen befinden sich vor allem im Bereich von Sehnen (z. B. an Achillessehnen oder an Strecksehnen der Fingergelenke). Häufig treten auch sogenannte Xanthelasmen, äußerlich sichtbare gelbliche Cholesterinablagerungen am Ober- und/oder Unterlid, auf. Des Weiteren kann es zur Ausbildung einer peripheren ringförmigen Hornhautdegeneration (Arcus corneae) vor dem 45. Lebensjahr kommen, die bei gesunden Menschen typischerweise erst altersbedingt auftritt und daher auch als Greisenbogen (Arcus senilis) bezeichnet wird (19, 20).

Patienten mit dauerhaft erhöhten LDL-C-Werten im Blut weisen jedoch vor allem ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Das durchschnittliche Alter für einen Myokardinfarkt ist bei Menschen mit einem LDL-C-Wert von 125 mg/dl um 20 Jahre niedriger als bei Menschen mit einem LDL-C-Wert von 80 mg/dl (16). Ebenso erhöht sich mit steigender LDL-C-Serumkonzentration das Risiko, an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben.

Da der ausschlaggebende Faktor für das kardiovaskuläre Risiko die Höhe des LDL-C-Wertes im Blut sowie die Dauer der kumulativen Exposition ist, besitzen Patienten mit genetisch bedingter Hypercholesterinämie ein besonders hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (21). So weisen Patienten mit HeFH häufig eine früh einsetzende koronare Atherosklerose auf, die bei Frauen bereits ab dem 17. Lebensjahr und bei Männern ab dem 25. Lebensjahr auftreten kann (9). Werden Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie nicht behandelt, entwickeln etwa 50 % der Männer und 30 % der Frauen vor ihrem 50. Lebensjahr eine koronare Herzkrankheit (KHK) (8, 22). Die klinischen Manifestationen einer HeFH sind jedoch sehr variabel und hängen von der Art der genetischen Mutation sowie ggf. zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren ab (9). Daher gibt es auch HeFH-Patienten, die trotz genetischer Mutation erst im fortgeschrittenen Lebensalter ein erstes kardiovaskuläres Ereignis erleiden (23).

Diagnose einer Dyslipidämie

Aufgrund der langen Asymptomatik der nicht-familiären Hypercholesterinämie ist es wichtig, Personen mit erhöhten LDL-C-Werten und weiteren Risikofaktoren früh zu identifizieren, damit diese rechtzeitig von einem individuellen Risikofaktormanagement profitieren können. Generell wird daher empfohlen, bei allen Männern > 40 Jahre und bei allen Frauen > 50 Jahre oder bei post-menopausalen Frauen ein Risikofaktor-Screening durchzuführen (1, 24). Das Screening schließt die Ermittlung des Lipidprofils im Blut mit ein und sollte mindestens alle 5 Jahre wiederholt werden (25). Für das Screening wird bei allen - auch anscheinend gesunden Menschen - der Einsatz eines Systems zur Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos wie dem Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)-Chart empfohlen (1, 24). Im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsuntersuchung haben GKV-Versicherte bereits ab Vollendung des 35. Lebensjahres alle drei Jahre Anspruch auf eine Bestimmung des Lipidprofils zur Ermittlung ihres kardiovaskulären Risikos (26).

Die Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie erfolgt in der Regel anhand des klinischen Erscheinungsbildes. Die gängigsten Diagnosekriterien sind die des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (1, 24, 27). Bei diesen Kriterien werden die familiäre und die klinische Vorgeschichte, eine körperliche Untersuchung, der LDL-C-Wert (unbehandelt) sowie eine DNA-Analyse in die Diagnosestellung mit einbezogen (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Diagnosekriterien des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) für die familiäre Hypercholesterinämie

Kriterien	Punkte
1) Familiäre Vorgeschichte	
Verwandter 1. Grades* mit bekannter frühzeitiger Koronar- oder Gefäßerkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre) oder Verwandter 1. Grades* mit bekanntem LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	1
Verwandter 1. Grades* mit Sehnenxanthom und/oder Arcus cornealis oder Kinder < 18 Jahre mit LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	2
2) Klinische Vorgeschichte	
Patient mit frühzeitiger KHK (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)	2
Patient mit frühzeitiger zerebrovaskulärer oder peripher-vaskulärer Erkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)	1
3) Körperliche Untersuchung^a	
Sehnenxanthome	6
Arcus cornealis vor einem Alter von 45 Jahren	4
4) LDL-C-Spiegel (ohne Behandlung)	
LDL-C \geq 325 mg/dl	8
LDL-C 251 – 325 mg/dl	5
LDL-C 191 – 250 mg/dl	3
LDL-C 155 – 190 mg/dl	1
5) DNA-Analyse	
Funktionelle Mutation in den LDLR-, ApoB- oder PCSK9-Genen	8
* Abweichend vom sonstigen deutschen Sprachgebrauch sind hierin auch Geschwister eingeschlossen. a: Schließen sich gegenseitig aus (d. h. maximal 6 Punkte, wenn beides vorliegt).	

ApoB, Apolipoprotein B; DNA, Desoxyribonukleinsäure (engl.: deoxyribonucleic acid); KHK, Koronare Herzkrankheit; LDL-C, Low-density-Lipoprotein Cholesterin; LDLR, LDL-Rezeptor; PCSK9, Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Quelle: (24)

Für jede der vier Kriteriengruppen wird der höchste zutreffende Punktwert ermittelt. Die Punkte werden addiert und die Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie anhand des Gesamtwerts erstellt: Bei einer Gesamtpunktzahl von > 8 gilt eine Diagnose als gesichert, eine „wahrscheinliche“ Diagnose liegt bei einem Punktwert von $6 - 8$ vor und eine „mögliche“ Diagnose erfordert $3 - 5$ Punkte (24). Die Diagnose kann durch zusätzliche genetische Tests verifiziert werden. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass noch nicht alle pathogenen Mutationen bekannt sind und eine familiäre Hypercholesterinämie vorliegen kann, ohne dass die zugrundeliegende Mutation identifiziert wurde (1).

Gemäß aktueller Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien der European Society of Cardiology (ESC) und der EAS (1) sowie der auf ihr basierenden Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) (24) wird empfohlen, eine Verdachtsdiagnose auf HeFH bei den folgenden Personen abzusichern :

- Patienten mit KHK im Alter < 55 Jahre (Männer) bzw. < 60 Jahre (Frauen),
- Personen mit Verwandten, die frühzeitig eine tödliche oder nicht-tödliche CVD erlitten oder Sehnenxanthome aufweisen,
- Personen mit stark erhöhtem LDL-C-Wert (Erwachsene > 190 mg/dl und Kinder > 150 mg/dl) sowie
- Verwandte 1. Grades (auch Geschwister) von Patienten mit gesicherter familiärer Hypercholesterinämie.

Weitere, nicht so häufig verwendete Diagnosekriterien sind die Simon-Broome-Register-Kriterien und die *US Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (US-MEDPED)*-Kriterien (28, 29), auf die hier nicht näher eingegangen wird.

Kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Leitlinien zur Prävention von ASCVD empfehlen als Unterstützung bei der Therapie-Entscheidung die Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos der Patienten. Hierzu existieren eine Reihe von Instrumenten, die entweder das 10-Jahres-Risiko für ein atherosklerotisches Ereignis oder das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Mortalität ermitteln (30). Da sie unterschiedliche Angaben zum Risiko liefern, ist jedoch ein direkter Vergleich der verschiedenen Instrumente schwierig. Die beiden meistverbreiteten Instrumente sind der Framingham Score und das bereits erwähnte SCORE-System.

Der Framingham Score ermittelt das 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis unter Einbeziehung von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Blutdruck, Diabetes und Rauchen, die mit Punkten bewertet werden (31). Anhand der Gesamtpunktzahl können die Patienten einer von

drei Risikokategorien zugeordnet werden: Personen mit einem Risiko von $\leq 10\%$ besitzen ein niedriges Risiko, Personen mit einem Risiko von $10 - 20\%$ besitzen ein moderates Risiko und Personen mit einem Risiko von $\geq 20\%$ sind einem hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ausgesetzt. Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko von $\geq 20\%$ mit dem Framingham Score besitzen ein vergleichbares Risiko wie Patienten mit einer LDL-C-Serumkonzentration von ≥ 55 mg/dl bzw. 70 mg/dl je nach individuellem Risikoprofil (32) und zusätzlichem Risikofaktor, wie Diabetes mellitus Typ 2 oder familiäre Hypercholesterinämie („ASCVD-Risikoäquivalenz“) (33). Ein 10-Jahres-Risiko von $\geq 20\%$ entspricht auch dem Kriterium zur Verordnungsfähigkeit von Lipidsenkern in der Primärprävention in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (34).

Europäische Leitlinien empfehlen die Verwendung des SCORE-Systems zur Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos, da es auf Daten einer umfangreichen, repräsentativen europäischen Kohorte basiert (32). Im Unterschied zum Framingham Score wird mit dem SCORE-Chart das kumulative 10-Jahres-Risiko für ein tödliches atherosklerotisches Ereignis tabellarisch dargestellt (<http://www.heartscore.org>). Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko wird auf Grundlage verschiedener Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Blutdruck und Gesamtcholesterin einer Person berechnet. Hierfür wird diejenige Tabelle gewählt, die dem Geschlecht, Rauchverhalten und Alter der Person entspricht. In dieser Tabelle wird das Feld gewählt, das dem Blutdruck- und Gesamtcholesterin-Wert der Person am nächsten kommt. Nähert sich eine Person der nächsthöheren Alterskategorie, wird der nächsthöhere Risikowert angenommen. Des Weiteren wird zwischen Hoch- und Niedrigrisikoländern differenziert, wobei Deutschland zur Niedrigrisiko-Kategorie gehört.

Das Risiko für nicht-tödliche und tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ist bei Männern etwa dreimal so groß wie das für tödliche Ereignisse. Um das Risiko für eine tödliche CVD in das Gesamtrisiko für (tödliche + nicht-tödliche) CVD umzurechnen, wird bei Männern daher mit 3 und bei Frauen mit 4 multipliziert. Bei älteren Menschen ist der Multiplikator etwas kleiner (1, 24). Die Risiko-Schätzwerte sind bei Frauen zwar insgesamt niedriger als bei Männern, jedoch ist das Risiko bei Frauen lediglich zeitverzögert und die absolute Sterberate liegt bei Frauen sogar höher als bei Männern (1, 24).

Bei jungen Menschen kann ein niedriges 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse trotz erhöhter Risikofaktoren über ein hohes Lebenszeitrisiko hinwegtäuschen. Daher wurde in der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie und der deutschen Leitlinie der DGK das Konzept des „Risikoalters“ eingeführt (1, 24). Das Risikoalter einer Person mit mehreren Risikofaktoren wird dabei mit dem Alter einer Person ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber vergleichbarem Risiko, gleichgesetzt. Das Risikoalter kann visuell durch Betrachten des entsprechenden SCORE-Charts ermittelt oder mit Hilfe des HeartScore berechnet werden. Auch bei älteren Menschen weist der SCORE-Chart Limitationen auf. Besonders bei Männern der höheren Alterskategorien ist das kardiovaskuläre Sterberisiko trotz niedriger Risikofaktoren automatisch hoch und wird daher häufig überschätzt.

Zusätzliche Risikofaktoren, die nicht im SCORE-System abgebildet werden, können das kardiovaskuläre Risiko erhöhen und müssen ebenfalls bei der Beurteilung des Gesamtrisikos

berücksichtigt werden. Dazu gehören z. B. soziale Benachteiligung, Adipositas, Bewegungsmangel und psychosozialer Stress (1, 24).

Die Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos dient als Unterstützung bei der Beratung von Patienten sowie der Einleitung Risikofaktor-minimierender Maßnahmen und deren Intensität. In der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie werden die Personen hierfür anhand ihres SCOREs in eine von vier Risikokategorien eingeordnet (Tabelle 3-3) (24).

Tabelle 3-3: Kardiovaskuläre Risikokategorien

Risikokategorie	Definition
Sehr hohes Risiko	Personen mit einer der folgenden Eigenschaften: Klinisch oder durch eindeutigen Befund in der Bildgebung dokumentierte ASCVD. Eine dokumentierte ASCVD umfasst die Anamnese eines ACS (MI oder instabile Angina pectoris), stabile Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Schlaganfall und TIA sowie periphere arterielle Erkrankungen. Als in der Bildgebung dokumentierte ASCVD gelten Befunde, die sich als prädisponierend für klinische Ereignisse gezeigt haben. Hierzu gehören relevante Plaques in der Koronarangiographie oder im CT (koronare Mehrgefäßerkrankung mit zwei zu > 50 % stenosierte epikardiale Hauptarterien) oder Plaques in der Ultraschalluntersuchung der Carotis. DM mit Organschäden* oder ≥ 3 Hauptrisikofaktoren oder früher Beginn eines T1DM von langer Dauer (> 20 Jahre). Schwere CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²). Berechneter SCORE ≥ 10 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD. FH mit ASCVD oder mit anderem Hauptrisikofaktor.
Hohes Risiko	Personen mit: Deutlich erhöhten einzelnen Risikofaktoren, besonders Gesamtcholesterin > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) oder Blutdruck $\geq 180/110$ mmHg. Patienten mit FH ohne andere Hauptrisikofaktoren. Patienten mit DM ohne Organschäden*, mit DM-Dauer ≥ 10 Jahre oder anderen zusätzlichen Risikofaktoren. Mittelschwere CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²). Berechneter SCORE ≥ 5 % und < 10 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.
Mittleres Risiko	Junge Patienten (T1DM < 35 Jahre; T2DM < 50 Jahre) mit DM-Dauer < 10 Jahre, ohne andere Risikofaktoren. Berechneter SCORE ≥ 1 % und < 5 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.
Niedriges Risiko	Berechneter SCORE < 1 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.
* Organschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie.	
ACS, Akutes Koronarsyndrom (engl.: acute coronary syndrome); ASCVD, Atherosklerotische CVD (engl.: atherosclerotic cardiovascular disease); CABG, Koronarer Bypass (engl.: coronary artery bypass graft); CKD, Chronische Nierenerkrankung (engl.: chronic kidney disease); CT, Computertomographie; CVD, kardiovaskuläre Erkrankung (engl.: cardiovascular disease); DM, Diabetes mellitus; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl.: estimated glomerular filtration rate); FH, Familiäre Hypercholesterinämie; MI, Myokardinfarkt; LDL-C, Low-density-Lipoprotein Cholesterin; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation; TIA, Transitorische ischämische Attacke, T1/2DM, Typ-1/2-Diabetes mellitus	
Quelle: (24)	

Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie besitzen durch ihre jahrelange Exposition mit erhöhten LDL-C-Werten automatisch ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und

bedürfen in jedem Fall eines intensiven Risikofaktormanagements. Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass das ASCVD-Risiko bei Patienten mit spezifischen genetischen Mutationen drei- bis viermal höher als bei Menschen ohne Mutation und vergleichbarem LDL-C-Wert ist (35, 36). Neben Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie gibt es weitere Personengruppen, die generell ein hohes oder sehr hohes Risiko haben und bei denen Modelle zur Risikoeinschätzung nicht anwendbar sind. Dies sind Personen mit manifester ASCVD, Diabetes mellitus, sehr hohen individuellen Risikofaktoren oder chronischer Nierenerkrankung (CKD). Auch sie gehören bereits aufgrund ihrer Diagnose in die hohe oder sogar sehr hohe Risikokategorie (Tabelle 3-3).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind 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 beinhaltet

- Patienten mit HeFH, sowohl mit dokumentierten kardiovaskulären Ereignissen (Sekundärprävention) als auch ohne dokumentierte kardiovaskuläre Ereignisse, aber mit äquivalentem ASCVD-Risiko (Primärprävention) und
- Patienten mit nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, sowohl mit dokumentierten kardiovaskulären Ereignissen (Sekundärprävention) als auch ohne dokumentierte kardiovaskuläre Ereignisse, aber mit äquivalentem ASCVD-Risiko (Primärprävention).

Die Zielpopulation entspricht damit Patienten mit hohem und mit sehr hohem kardiovaskulären Gesamtrisiko gemäß aktuellen Leitlinien (1, 24). Sie beinhaltet des Weiteren sowohl Patienten, die für eine Statintherapie in Frage kommen, als auch Patienten mit einer Statin-Intoleranz aufgrund von Kontraindikation oder therapielimitierenden Nebenwirkungen.

Für das vorliegende Dossier wurde die Zielpopulation in folgende drei Teilpopulationen unterteilt:

- 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

Für keine der drei Teilpopulationen wird in diesem Dossier ein Zusatznutzen beansprucht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Therapieziele

Ziel jeglicher Interventionsmaßnahmen bei Dyslipidämien ist die Vermeidung erster (Primärprävention) oder wiederholter kardiovaskulärer Ereignisse (Sekundärprävention). Da der kausale Zusammenhang zwischen LDL-C und der Entwicklung von ASCVD nach Meinung der Autoren belegt ist, ist neben einem gesunden Lebensstil die Senkung erhöhter LDL-C-Werte der Grundstein der Behandlungsstrategie (1, 24).

Die aktuelle ESC/EAS-Leitlinie und die deutsche Leitlinie der DGK empfehlen in Abhängigkeit der individuellen Risikokategorie unterschiedliche LDL-C-Senkungen bzw. LDL-C-Zielwerte zur kardiovaskulären Prävention (1, 24) (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit des kardiovaskulären Risikos gemäß aktueller Leitlinien

Risikokategorie	LDL-C-Zielwert
Sehr hohes Risiko	Senkung $\geq 50\%$ vom Ausgangswert ^a und < 55 mg/dl
Hohes Risiko	Senkung $\geq 50\%$ vom Ausgangswert ^a und < 70 mg/dl
Mittleres Risiko	< 100 mg/dl
Niedriges Risiko	< 116 mg/dl

a: Der Ausdruck „Ausgangswert“ bezieht sich auf den LDL-C-Spiegel bei einer Person, die keinerlei lipidsenkende Medikamente einnimmt oder auf den extrapolierten Ausgangswert derjenigen, die aktuell in Behandlung stehen.

Quellen: (1, 24)

Zur Sekundärprävention bei Patienten mit rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 2 Jahren unter maximal tolerierter Statintherapie wird in beiden Leitlinien darüber hinaus empfohlen, den LDL-C-Wert unter 40 mg/dl zu senken (1, 24).

Abweichend von der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie und der deutschen DGK-Leitlinie empfiehlt die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Behandlung der chronischen KHK einen LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl (37). Auch die aktuelle S2k-Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus im Alter weicht von der ESC/EAS-Leitlinie und der deutschen DGK-Leitlinie ab und empfiehlt bei älteren Menschen mit Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes sowie sehr hohem Risiko (z. B. bei KHK, schwerer Nierenschädigung oder mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren) einen LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl oder eine Senkung von ≥ 50 % vom Ausgangswert (38). Die letzten beiden Leitlinien beziehen sich jedoch noch auf Zielwert-Empfehlungen älterer Leitlinien und spiegeln u. a. die Zielwert-Empfehlungen der ESC/EAS-Leitlinie aus dem Jahr 2016 wider (39).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Auf Grundlage des kardiovaskulären Gesamtrisikos und des unbehandelten LDL-C-Wertes schlagen die aktuelle ESC/EAS-Leitlinie, die deutsche DGK-Leitlinie und die Nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen KHK Interventionsstrategien vor, die auf wissenschaftlichen Erkenntnissen von Metaanalysen und RCTs beruhen. Die Maßnahmen beinhalten Lebensstil-Beratung bzw. -Änderung sowie ggf. die Einleitung medikamentöser Therapieoptionen zur Primär- und Sekundärprävention (1, 24, 37). Dabei bilden Lebensstiländerungen immer die Grundlage der Behandlung.

Bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie wird eine gesunde Ernährung mit einem niedrigem Gehalt an gesättigten Fettsäuren, die Reduktion oder der Verzicht auf Tabakwaren und Alkohol sowie eine Steigerung der körperlichen Aktivität empfohlen (1, 24, 37). Bei einer Hypercholesterinämie haben diese Maßnahmen jedoch nur wenig Einfluss auf den LDL-C-Wert und bewirken in der Regel eine LDL-C-Senkung von nicht mehr als 10 % (1, 24). Bei der gemischten Dyslipidämie ist das Ansprechen zwar insgesamt besser, aber dennoch sehr variabel (25).

In Abhängigkeit der Risikoeinstufung und des LDL-C-Wertes wird ein stufenweiser Pharmakotherapieansatz zur Senkung des LDL-C-Wertes empfohlen (1, 24). Aktuell gibt es sechs Wirkstoffgruppen, die zur medikamentösen LDL-C-Reduktion bei primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischter Dyslipidämie zum Einsatz kommen: Statine, Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher (Gallensäurebinder), PCSK9-Hemmer und Fibrate sowie seit März 2020 Cholesterinsynthesehemmer.

Statine sind aufgrund der überzeugenden Datenlage die medikamentösen Lipidsenker der ersten Wahl zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Die derzeit verfügbaren Statine (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) besitzen unterschiedliche Wirksamkeiten und werden entsprechend ihrer Wirksamkeit (prozentuale LDL-C-Senkung) in drei Gruppen (niedrige/moderate/hohe Intensität) unterteilt. Laut Leitlinien soll bei Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko ein hochintensives Statin bis zur maximal vertragenen Dosis eingesetzt werden, die zur Erreichung des LDL-C-Zielwerts nötig ist (1, 24, 37).

Werden die Zielwerte mit der maximal tolerierten Statin-Dosis allein nicht erreicht, empfehlen die Leitlinien die Kombination von Statinen mit einem Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib) (1, 24, 37). Sollte auch diese Therapie nicht den gewünschten Erfolg erzielen, soll bei Patienten mit sehr hohem Risiko (aber ohne familiäre Hypercholesterinämie) zur Primärprävention die zusätzliche Gabe eines PCSK9-Hemmers (Alirocumab¹, Evolocumab) erwogen werden; zur Sekundärprävention sowie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und sehr hohem Risiko, die den angestrebten LDL-C-Zielwert mit der maximal tolerierten Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen, wird die Kombinationstherapie mit einem PCSK9-Hemmer ausdrücklich empfohlen (1, 24). In Anlehnung an die alte ESC/EAS-Leitlinie aus dem Jahr 2016, wird in der aktuellen NVL zur Behandlung der chronischen KHK die Behandlung mit PCSK9-Hemmern bei KHK-Patienten nur dann empfohlen, wenn keine hochintensive Statintherapie toleriert wird, oder wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der Kombinationstherapie aus maximal verträglicher Statindosis und Ezetimib bei > 140 mg/dl liegt (37). Die Verordnung von PCSK9-Hemmern unterliegt den Einschränkungen der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie. Dort ist festgehalten, dass für eine Therapie mit Alirocumab oder Evolocumab nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, CVD, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion eGFR unter 60 ml/min) infrage kommen sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung (34).

Fibrate werden in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Dyslipidämie zwar erwähnt, diese finden jedoch aufgrund von Sicherheitsbedenken in den spezifischen Empfehlungen zur medikamentösen LDL-C-Senkung keine Berücksichtigung. Aufgrund ihres Wirkmechanismus senken Fibrate hauptsächlich den Triglycerid-Spiegel und können bei Patienten, die sich auf ihrem LDL-C-Zielwert befinden und einen erhöhten Triglycerid-Spiegel aufweisen, in Kombination mit Statinen zur medikamentösen Behandlung erwogen werden. Die Kombination von Statinen mit Gemfibrozil soll jedoch vermieden werden, da sie das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse erhöht (1, 24, 37, 40).

Ebenso spielen Anionenaustauscher (Colestyramin, Colesevelam) nur noch eine untergeordnete Rolle in der medikamentösen Behandlung der Dyslipidämie und werden aufgrund ihrer häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen nur noch bedingt als Kombination mit Statinen bei nicht erreichten LDL-C-Zielwerten empfohlen (1, 24). Für Patienten mit KHK konnte darüber hinaus bislang keine Prognoseverbesserung in klinischen Studien nachgewiesen werden (37).

Cholesterinsynthesehemmer stellen eine neue Wirkstoffklasse zur LDL-Reduktion bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie dar, die erst vor kurzer Zeit in Deutschland zugelassen wurden. In den aktuellen Leitlinien zur Dyslipidämie werden Cholesterinsynthesehemmer daher zwar bereits

¹ Alirocumab ist mit einem Urteil des Landgerichts Düsseldorf vom 11. Juli 2019 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar.

als wirksam bei Diabetes-Patienten mit und ohne Statin-Intoleranz beschrieben, jedoch in den medikamentösen Therapie-Empfehlungen noch nicht berücksichtigt (1, 24).

Tabelle 3-5 zeigt die durchschnittlich zu erwartende LDL-C-Senkung durch die drei Wirkstoffklassen mit dem höchsten Evidenz- und Empfehlungsgrad (1, 24, 37).

Tabelle 3-5: Erwarteter durchschnittlicher Nutzen der medikamentösen LDL-C-senkenden Therapien

Therapie	Relative LDL-C-Senkung
niedrig intensives Statin	~ 30 %
moderat intensives Statin	~ 30 – 49 %
hochintensives Statin	~ 50 %
hochintensives Statin plus Ezetimib	~ 65 %
PCSK9-Hemmer	~ 60 %
PCSK9-Hemmer plus hochintensives Statin	~ 75 %
PCSK9-Hemmer plus hochintensives Statin plus Ezetimib	~ 85 %
Quellen: (1, 24, 37)	

Kann eine ausreichende LDL-C-Reduktion mit maximal tolerierten medikamentösen Lipidsenkern nicht erreicht werden, steht in Deutschland als nicht-medikamentöse *ultima ratio*-Therapie bei therapierefraktären Verläufen die LDL-Apherese zur Verfügung. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang I – anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden – unter Nr. 1 (Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren) die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von LDL-Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung (41). Es besteht eine Apherese-Indikation gemäß § 3 bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann (41).

Vor der Durchführung einer LDL-Apherese ist eine ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten notwendig. Zur Indikationsstellung und im Behandlungsverlauf der LDL-Apherese sind außerdem Laborparameter und deren Verlauf sowie ergänzende Therapiemaßnahmen unter Angabe insbesondere der eingesetzten Arzneimittel, ihrer Dosierungen und der jeweiligen Behandlungsdauer zu dokumentieren. Die Genehmigung zur Durchführung der LDL-Apherese ist je Behandlungsfall auf ein Jahr befristet. Es dürfen nur solche LDL-Apherese-Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des LDL-C-Wertes vom Ausgangswert um mindestens 60 % je Therapiesitzung bei einer Dauer von höchstens 6 Stunden erreichen (42).

Eine LDL-Apherese soll durch individuelles Ausschöpfen der medikamentösen Therapiemöglichkeiten möglichst vermieden werden, und ist nur im Extremfall notwendig und indiziert. In der NVL zur chronischen KHK wird auf die fehlende Evidenz zur Wirksamkeit verwiesen und eine LDL-Apherese lediglich im Einzelfall als letzte Eskalationsstufe betrachtet (37). Die wöchentliche Behandlung ist zudem für die Patienten zeit- und kostenintensiv und

kann trotz weitestgehend guter Verträglichkeit mit unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen (43, 44).

Limitationen der bisherigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten

Eine Vielzahl an klinischen Studien belegt, dass die Senkung der LDL-C-Serumkonzentration das kardiovaskuläre Risiko sowohl bei Patienten mit vorangegangenen kardiovaskulären Ereignis als auch bei Patienten ohne stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis signifikant reduzieren kann. Dabei steigt die Risikoreduktion proportional zur Senkung des LDL-C-Wertes (45-47). Oft reichen allerdings die aktuellen medikamentösen Behandlungsoptionen zur Lipidsenkung nicht aus, um die von den Leitlinien geforderten LDL-C-Zielwerte zu erreichen (48-51).

Dies betrifft vor allem die Zielpopulation von Inclisiran - also Hochrisiko-Patienten mit bestehender KHK, Diabetes mellitus oder familiärer Hypercholesterinämie, die in der Regel einen sehr hohen LDL-C-Ausgangswert aufweisen und einer hochintensiven Statin-Therapie bedürfen (52, 53): Weniger als die Hälfte der Hochrisiko-Patienten erreichen ihre LDL-C-Zielwerte von < 100 mg/dl nach einer sechsmonatigen Behandlung mit Statinen, trotz regelmäßiger Überwachung und Therapieanpassungen (47, 54-57). Eine großangelegte Beobachtungsstudie mit über 4.500 KHK-Patienten in insgesamt 21 europäischen Ländern inklusive Deutschland zeigt, dass über zwei Drittel dieser Patienten den von der NVL für chronische KHK geforderten LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl nicht erreichen (37, 58). Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie erreicht laut einer empirischen Untersuchung sogar lediglich einer von fünf Patienten die angestrebten Zielwerte (59).

Ein möglicher Grund für die Schwierigkeit, den LDL-C-Wert gerade bei Patienten mit hoher oder maximaler Statin-Dosis auf den geforderten Zielwert zu senken, liegt vermutlich im Wirkmechanismus der Statine selbst. Studien zeigen, dass vor allem hohe Statin-Dosen zu einer Erhöhung der PCSK9-Level führen können (60-63). Da erhöhte PCSK9-Level mit einem verstärkten Abbau der LDLR in Leberzellen einhergehen, sinkt dadurch die Effizienz der LDL-C-Beseitigung aus dem Blut und die LDL-C-Serumkonzentration kann nicht weiter reduziert werden.

Zu den Hauptursachen für das Nicht-Erreichen der angestrebten LDL-C-Zielwerte zählt jedoch die mangelnde Therapieadhärenz (64-67). Sie führt zu schwankenden LDL-C-Werten, die den Therapieeffekt einschränken und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen. Patienten mit schlechter Adhärenz besitzen ein etwa dreifaches Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu Patienten mit guter Adhärenz (68). Beobachtungsstudien ergaben, dass zwischen 40 – 50 % der Patienten ihre Statin-Therapie innerhalb des ersten Jahres sogar ganz abbrechen (69-71).

Eine mangelnde Therapieadhärenz kann verschiedene Ursachen haben. So wurde beispielsweise gezeigt, dass sich die Therapieadhärenz umgekehrt proportional zur Anzahl der benötigten Tabletten und Dosis pro Tag („Tablettenlast“) verhält (66). Je niedriger die benötigte Anzahl an Tabletten pro Tag, also je niedriger die Tablettenlast, desto besser ist die Therapieadhärenz. Dies trifft besonders auf Patienten mit einem hohen und sehr hohen

kardiovaskulären Risiko zu, die auf eine hochintensive lipidsenkende Therapie angewiesen sind (72, 73).

Der primäre Grund für eine mangelnde Therapieadhärenz ist allerdings das unter einer Statin-Therapie häufige Auftreten von Nebenwirkungen. Zu den bekannten Statin-Nebenwirkungen gehören Kopfschmerz, Schlafstörungen, Verdauungsstörungen, Schwindel, Hautausschlag, Haarausfall, Erektionsstörungen, Gynäkomastie und/oder Arthritis. Die mit einer Inzidenz von bis zu 30 % häufigsten Nebenwirkungen sind Muskelschmerzen, die als Statin-assoziierte Muskelsymptome (SAMS) bezeichnet werden (74-78). Der Begriff SAMS steht für jede Art von Muskelschmerz oder -schwäche, sowohl mit als auch ohne erhöhte Kreatinkinasespiegel im Blut, und umfasst Myalgie, Myositis, Rhabdomyolyse sowie asymptomatisch erhöhte Kreatinkinase-Spiegel (79). SAMS sind der häufigste Grund für ein Nichteinhalten des Therapieregimes und für einen Therapieabbruch (78, 80, 81). Die Symptome können so erheblich sein, dass man bei Patienten, die Statine aufgrund ihrer Nebenwirkungen gar nicht oder zumindest nicht in der benötigten Dosis vertragen, von einer Statin-Intoleranz spricht. Da ein Zusammenhang zwischen der Statin-Intensität bzw. -Dosis und der Schwere bzw. Häufigkeit von Statin-induzierten Nebenwirkungen besteht (82), spielen SAMS und eine mögliche Statin-Intoleranz besonders in der vorliegenden Zielpopulation eine Rolle.

Aus den genannten Gründen besteht insbesondere bei Patienten, die mit einer maximal-tolerierten Statindosis ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und besonders häufig von einer reduzierten Lipidsenkungswirkung durch erhöhte PCSK9-Level, einer mangelnden Therapieadhärenz sowie einer Statin-Intoleranz betroffen sind, eine Behandlungslücke und ein erhöhter medizinischer Bedarf für neue medikamentöse lipidsenkende Therapien, die hemmend in den PCSK9-Regelkreis eingreifen.

Bedarfsdeckung durch Inclisiran

Inclisiran hat das Potenzial, die beschriebene Behandlungslücke für die Zielpopulation zu schließen:

- Erhöhung der Lipidsenkungseffizienz: Der Wirkmechanismus von Inclisiran greift früh in den Regelkreis von PCSK9 ein und verhindert mit Hilfe eines körpereigenen Mechanismus bereits die Synthese des Enzyms selbst, so dass dieses erst gar nicht gebildet wird. Durch diesen 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 (33, 83).
- Verbesserung der Therapieadhärenz: Im Unterschied zu den verfügbaren PCSK9-Hemmern, die in der Regel alle zwei bis vier Wochen injiziert werden müssen, führt der neuartige Wirkmechanismus von Inclisiran zu einer langanhaltenden LDL-C-Senkung. Inclisiran muss lediglich zweimal im Jahr verabreicht werden (84), wodurch die Versorgung der Patienten deutlich vereinfacht wird. Dies kann zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz und dadurch zu einem stabileren niedrigen LDL-C-Wert führen.

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

Insgesamt erhalten Hochrisiko-Patienten mit erhöhtem LDL-C-Wert durch die dauerhafte und potente Wirkung von Inclisiran die Gewissheit, ihren primären kardiovaskulären Risikofaktor langfristig und gut kontrollieren zu können. Damit ermöglicht Inclisiran, das kardiovaskuläre Risiko und die Lebensqualität dieser Patienten deutlich zu verbessern.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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 (84).

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit HeFH, Patienten mit nicht-familiärer Hypercholesterinämie sowie Patienten mit gemischter Dyslipidämie.

Da die primäre Hypercholesterinämie/gemischte Dyslipidämie eine chronische Erkrankung ist, wird auf eine Beschreibung der Inzidenz im vorliegenden Dossier verzichtet. Dies entspricht dem Vorgehen früherer Nutzendossiers im vorliegenden Anwendungsgebiet (85-87).

Ergebnisse zur Prävalenz aus der Literatur

Zur Bestimmung der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie/gemischten Dyslipidämie in Deutschland finden sich nur begrenzt Angaben in der Literatur. Im Vergleich zu vorangegangenen Nutzendossiers (85-87) konnten keine neuen relevanten Publikationen identifiziert werden.

Eine Übersicht relevanter Publikationen mit Angabe der jeweils berichteten Prävalenzen zeigt Tabelle 3-6 (Ergebnisse zur Hypercholesterinämie/gemischten Dyslipidämie) und Tabelle 3-7 (Ergebnisse zur HeFH).

Tabelle 3-6: Ergebnisse zur Prävalenz der Hypercholesterinämie/gemischten Dyslipidämie in Deutschland aus der Literatur

Quelle	Jahr	Stichproben- größe	Datenbasis	Prävalenz [%]		
				Gesamt ^a	Frauen	Männer
Robert Koch Institut (88)	2002/ 2003	8.318	Telefonische Befragung	28,9	27,6	30,3
Robert Koch Institut (89)	2003/ 2004	7.341	Telefonische Befragung	28,7	27,6	29,7
Böhler et al. (90)	2003/ 2004	6.815	Laboruntersuchungen, patientenbasierte Selbstangaben und ärztliche Diagnose	54,3	k. A.	k. A.
Steinhagen- Thiessen et al. (91)	2005	35.869	Laboruntersuchungen, Querschnittsstudie	76,4	k. A.	k. A.
Robert Koch Institut (92)	2008/ 2009	21.262	Telefonische Befragung, Querschnittsstudie	20,8	21,8	19,8
Robert Koch Institut (93)	2009/ 2010	22.050	Telefonische Befragung, Querschnittsstudie	20,5	20,1	20,8
Robert Koch Institut (94)	2012/ 2013	19.294	Telefonische Befragung, Querschnittsstudie	19,9	19,7	20,2
Tiffe et al. (95)	2013 – 2015	1.379	Laboruntersuchungen, patientenbasierte Selbstangaben und ärztliche Diagnosen	57,6	62,8	52,9
Mittelwert				38,4	29,9	29,0
a: Der kalkulierte Gesamtwert ergibt sich aus der gemittelten Prävalenz der Frauen und der Männer k. A.: keine Angabe						

Die Prävalenz der Hypercholesterinämie liegt laut den Literaturangaben in Deutschland zwischen 19,9 % und 76,4 % (Mittelwert 38,4 %) (Tabelle 3-6).

Zur Prävalenz der HeFH in Deutschland konnte nur eine Primärquelle identifiziert werden. Die Prävalenz der HeFH in Deutschland beträgt laut dieser Publikation 0,35 % (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Ergebnisse zur Prävalenz der HeFH in Deutschland aus der Literatur

Quelle	Jahr	Stichproben- größe	Datenbasis	Prävalenz [%]		
				Gesamt	Frauen	Männer
Schmidt et al. (96)	2003/ 2004	4.722	Krankenakten	0,34 ^a – 0,36 ^b	0,27 ^a – 0,37 ^b	0,34 ^b – 0,45 ^a
Mittelwert				0,35	0,32	0,4
a: basierend auf den US-MEDPED-Diagnosekriterien b: basierend auf den DLCN-Diagnosekriterien						

In früheren Publikationen wurde die Prävalenz der HeFH in Europa in der Regel mit 1:500, bzw. 0,2 % angegeben (18, 21, 97, 98). Das Ergebnis der *Targets and Essential Data for Commitment of Treatment* (DETECT)-Studie lässt jedoch vermuten, dass die HeFH fast doppelt so häufig auftritt wie bislang angenommen (96). Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wären damit mehr als 270.000 Personen von einer HeFH betroffen (96).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz

Die Prävalenz der Hypercholesterinämie nimmt mit steigendem Alter kontinuierlich und deutlich zu. Das Robert Koch Institut verzeichnete in seiner telefonischen Befragung aus den Jahren 2012/2013 eine Altersverteilung, bei der in der niedrigsten Altersgruppe (18 – 29 Jahre) im Schnitt lediglich 2,7 % der Befragten eine bekannte Hypercholesterinämie aufwiesen. Bei den 30- bis 44-Jährigen waren es 7,7 %, bei den 45- bis 64-Jährigen bereits 24,5 % und den Höchstwert erzielte die Altersgruppe ab 65 Jahren mit knapp 37 % (94). Auch die Befragungen aus den Vorjahren zeigten diesen Trend (88, 89, 92, 93). Die Altersabhängigkeit der Prävalenz deckt sich mit den Ergebnissen aus der DETECT- (90) und der *German Metabolic and Cardiovascular Risk Project* (GEMCAS)-Studie (91). Auch bei diesen Studien zeigte die Altersverteilung einen kontinuierlichen Anstieg der Dyslipidämie.

Geschlechtsspezifische Unterschiede finden sich bei der Prävalenz der Hypercholesterinämie nicht. Es sind im Mittel gleich viele Frauen und Männer von einer Hypercholesterinämie betroffen: Die aus den identifizierten Literaturquellen kalkulierte mittlere Prävalenz beträgt 29,9 % für Frauen und 29,0 % für Männer (Tabelle 3-6). Auch in der DETECT-Studie wird der Anteil der Frauen und Männer, die gemäß der verwendeten Definition eine Dyslipidämie aufweisen, mit 51,8 % bzw. 48,2 % angegeben (90). Lediglich für die GEMCAS-Studie wird berichtet, dass die Dyslipidämie mit 60 % bei Männern etwas häufiger auftritt als bei Frauen (91).

Für die altersabhängige Prävalenz der HeFH lässt sich kein so deutlicher Trend wie bei der nicht-familiären Hypercholesterinämie verzeichnen. In der DETECT-Studie ergaben die nach Alter stratifizierten Prävalenzen der HeFH Werte von 0,29 % bei den unter 40-Jährigen, 0,47 % bei den 40- bis 50-Jährigen, 0,33 % bei den 50- bis 60-Jährigen und 0,34 % bei den über 60-Jährigen (96).

Auch bei der Prävalenz der HeFH treten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf, die aufgrund der genetischen Ursache auch nicht zu erwarten sind. Die etwas höhere Prävalenz bei Männern im Vergleich zu Frauen in der DETECT-Studie begründen die Autoren damit, dass bei Frauen unter 50 Jahren die LDL-C-Konzentration generell niedriger als bei Männern ist und betroffene Frauen unter 50 Jahren daher mit den verwendeten Diagnosekriterien oft nicht erfasst werden (96).

Angaben zur Unsicherheit

Die in der Literatur identifizierten und in Tabelle 3-6 dargestellten Prävalenzen zeigen stark variierende Werte, weshalb die Spanne der angegebenen Prävalenz sehr hoch ist. Dies weist darauf hin, dass der berechnete Mittelwert von 38,4 % mit einer hohen Unsicherheit behaftet ist. Folgende Gründe sind für die hohe Variation der Literaturangaben denkbar:

Bei den telefonischen Befragungen konnten nur bestehende Diagnosen, also den befragten Personen bekannte Hypercholesterinämien, erhoben werden. Wie die GEMCAS-Studie zeigte, werden Hypercholesterinämien in Deutschland jedoch unzureichend diagnostiziert (91). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der Hypercholesterinämien in diesen Erhebungen unterschätzt wird.

In den veröffentlichten Studien, in denen LDL-C-Werte durch Laboruntersuchungen bestimmt wurden, wurde zwar eine deutlich höhere Prävalenz der Hypercholesterinämie beschrieben. Dennoch unterscheiden sich die ermittelten Prävalenzen auch zwischen den einzelnen Studien, was vor allem im unterschiedlichen Design der Studien begründet ist. Dabei gibt es Unterschiede in der betrachteten Studienpopulation, der Altersverteilung oder der verwendeten Definition zur Klassifizierung des Schweregrads der Hypercholesterinämie. Darüberhinaus wurden unterschiedliche Kriterien zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos eingesetzt. Deshalb lassen auch diese Angaben keinen aussagekräftigen Vergleich zu (91).

Aus den genannten Gründen kann mit den identifizierten Literaturquellen lediglich ein Mittelwert kalkuliert werden, der mit hoher Wahrscheinlichkeit einen zu niedrigen Wert aufweist und mit einer großen Spanne versehen ist. Es davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Prävalenz eher in der Größenordnung der Angaben aus den Studien liegt.

Mit den öffentlich zur Verfügung stehenden Literaturquellen ist es darüber hinaus nicht möglich, die Prävalenz der Erkrankung in Deutschland anzugeben, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Dies ist dadurch bedingt, dass zunächst die Patienten identifiziert werden müssen, die unter denjenigen Dyslipidämien leiden, welche von der zugelassenen Indikation umfasst werden (84). Bei diesen Patienten muss ferner – zusätzlich zur diätetischen Therapie – mindestens eine Vorbehandlung mit der maximal vertragenen Dosis eines Statins erfolgen. Unter dieser medikamentösen Therapie dürfen die Patienten ihre individuellen LDL-C-Ziele nicht erreichen. Die LDL-C-Ziele sind wiederum abhängig vom patientenindividuellen kardiovaskulären Risiko. Alternativ können Patienten mit einer Statin-Intoleranz bzw. Statin-Kontraindikation behandelt werden. Diese Kombination von Erfordernissen ist in den öffentlich verfügbaren, oben genannten Literaturquellen nicht hinreichend abgebildet.

Daher wurde für das vorliegende Dossier eine Analyse der Datenbank IMS® Disease Analyzer der Firma IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG (IQVIA) beauftragt. Die Analyse und ihre Ergebnisse sind in Abschnitt 3.2.4 im Detail beschrieben.

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

Aktuelle Literaturstellen zur Veränderung der Prävalenz der Hypercholesterinämie/gemischten Dyslipidämie und der HeFH in Deutschland bzw. Literaturstellen, die zur Berechnung einer Veränderung geeignet wären, konnten nicht identifiziert werden.

Da es sich bei der Hypercholesterinämie um ein multifaktoriell und zum Teil genetisch bedingtes Erkrankungsbild handelt, das viele Patienten betrifft, ist in einem kurzfristigen Zeitrahmen von 5 Jahren nicht zu erwarten, dass es zu wesentlichen Änderungen der Inzidenz und der Prävalenz kommt, die über natürliche Schwankungen hinausgeht. Daher wird auf eine tabellarische Darstellung der Änderung der Inzidenz und Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre an dieser Stelle verzichtet.

Um dies zu bestätigen, wurde die Analyse der Datenbank IMS® Disease Analyzer für die Jahre 2016, 2018 und 2020 durchgeführt ((99), siehe Abschnitt 3.2.4 für Details). Die Ergebnisse für die drei Teilpopulationen A1 – A3 sind im Folgenden beschrieben.

Teilpopulation A1

Diese Teilpopulation beinhaltet Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.

Betrachtet man die Ergebnisse der Datenbank IMS® Disease Analyzer ((99), siehe Abschnitt 3.2.4 für Details), so steigt die Prävalenz der GKV-Versicherten mit einer entsprechenden Diagnose einer Dyslipidämie von 2016 bis 2020 nur leicht an. Die Zahlen von 2018 sind gegenüber 2020 im Grunde unverändert (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prävalenz der Patienten mit mindestens zwei gesicherten entsprechenden E78.-Diagnosen^a in den Jahren 2016, 2018 und 2020^b

	2016	2018	2020
Erwachsene GKV-Versicherte pro 100.000 erwachsene GKV-Versicherte	3.784	4.048	4.027
a: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.9 b: Analysezeitraum 08/2019 – 07/2020			
Quelle: (99)			

Durch die verschärften LDL-C-Zielwerte in den ESC/EAS-Leitlinien (1) ergibt sich gegenüber der Vergangenheit allerdings eine Zunahme der erforderlichen Therapieintensität, die auch für die kommenden Jahre zu erwarten ist. Hier hat sich die Zahl der Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit der definierten hochintensiven Statinbehandlung bzw. den lipidsenkenden Kombinationstherapien zusammen mit den definierten Statinwirkstoffen (dann dosisunabhängig), die ihren patientenindividuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichen, zwischen 2016 und 2020 fast verdoppelt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prävalenz der Patienten (mit sehr hohem und hohem kardiovaskulären Risiko) mit mindestens zwei gesicherten entsprechenden E78.- Diagnosen^a in den Jahren 2016, 2018 und 2020^b, die mit den definierten hochintensiven Statinen^c sowie lipidsenkenden Kombinationstherapien zusammen mit den definierten Statinwirkstoffen (dosisunabhängig) behandelt werden und ihren individuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichen

	2016	2018	2020
Erwachsene GKV-Versicherte pro 100.000 erwachsene GKV-Versicherte	396	542	662
a: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.9 b: Analysezeitraum 08/2019 – 07/2020 c: Tagesdosis Atorvastatin \geq 40 mg, Rosuvastatin \geq 20 mg, Simvastatin = 80 mg; jeweils entweder allein oder in Kombination (dann unabhängig von der Statindosis) mit beliebigen anderen lipidsenkenden Therapien Quelle: (99)			

Teilpopulation A2

Diese Teilpopulation beinhaltet Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind.

Auch in dieser Teilpopulation ergibt sich durch die verschärften LDL-C-Zielwerte in den ESC/EAS-Leitlinien (1) gegenüber der Vergangenheit eine Zunahme der erforderlichen Therapieintensität, die auch für die kommenden Jahre zu erwarten ist. Durch die deutlich verschärften LDL-C-Zielwerte ist davon auszugehen, dass auch weiterhin in den kommenden Jahren ein Teil der Patienten diese Zielwerte nicht mit den uneingeschränkt verfügbaren Therapieoptionen erreichen wird und damit formal die Kriterien für die Behandlung mit einer LDL-Apherese entsprechend der G-BA-Richtlinien erfüllt (41). So hat sich die Zahl der Patienten mit einer definierten hochintensiven Statintherapie bzw. lipidsenkenden Kombinationstherapien zusammen mit den definierten Statinwirkstoffen (dann dosisunabhängig) von 2016 bis 2020 verdoppelt ((99), Tabelle 3-10). Diese Population überlappt mit der Teilpopulation A1. Allerdings kommt die Behandlung mit Evolocumab oder der LDL-Apherese nur bei Patienten in Frage, die eine gesicherte vaskuläre Erkrankung aufweisen oder eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung. Es wurden daher an dieser Stelle nur Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko betrachtet, die ihren patientenindividuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichten.

Tabelle 3-10: Prävalenz der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit mindestens zwei gesicherten entsprechenden E78.- Diagnosen^a in den Jahren 2016, 2018 und 2020^b, die mit den definierten hochintensiven Statinen^c sowie lipidsenkenden Kombinationstherapien zusammen mit den definierten Statinwirkstoffen (dann dosisunabhängig) behandelt werden und ihren individuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichen

	2016	2018	2020
Erwachsene GKV-Versicherte pro 100.000 erwachsene GKV-Versicherte	105	165	211
a: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.9 b: Analysezeitraum 08/2019 – 07/2020 c: Tagesdosis Atorvastatin \geq 40 mg, Rosuvastatin \geq 20 mg, Simvastatin = 80 mg; jeweils entweder allein oder in Kombination (dann unabhängig von der Statindosis) mit beliebigen anderen lipidsenkenden Therapien Quelle: Eigene Berechnung basierend auf IMS [®] Disease Analyzer (99)			

Teilpopulation A3

Diese Teilpopulation beinhaltet Patienten, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen.

Auch in dieser Teilpopulation ergibt sich durch die verschärften LDL-C-Zielwerte in den ESC/EAS-Leitlinien (1) gegenüber der Vergangenheit eine Zunahme der erforderlichen Therapieintensität, die auch für die kommenden Jahre zu erwarten ist. Bisher z. B. nur diätetisch behandelte Patienten könnten daher mit Statinen behandelt werden, so dass die Prävalenz der Patienten mit diagnostizierter Statin-Intoleranz bzw. Statin-Kontraindikationen zunehmen könnte. Allerdings ist die Größenordnung der Patientenzahlen hier so gering, dass eine hohe Unsicherheit bei den Abschätzungen besteht.

Betrachtet man die Analyse der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer ((99), siehe Abschnitt 3.2.4 für Details), so steigt die Prävalenz der GKV-Versicherten mit einer entsprechenden Diagnose von 2016 bis 2020 nur leicht an (Tabelle 3-11), ist in absoluten Zahlen jedoch sehr gering (1 bis 4 erwachsene GKV-Versicherte pro 100.000 erwachsene GKV-Versicherte).

Tabelle 3-11: Prävalenz der Patienten mit mindestens zwei gesicherten entsprechenden E78.- Diagnosen^a in den Jahren 2016, 2018 und 2020^b und einer Statin-Intoleranz bzw. Statin-Kontraindikation, die ihren individuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichen

	2016	2018	2020
Erwachsene GKV-Versicherte pro 100.000 erwachsene GKV-Versicherte	1	3	4
a: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.9 b: Analysezeitraum 08/2019 – 07/2020 Quelle: (99)			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Inclisiran für		
A1 Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	315.607 – 348.389	278.414 – 307.330
A2 Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind	114.757 – 147.539 ^a 28.695 – 50.674 ^b	101.222 – 130.138 ^a 19.554 – 44.698 ^b
A3 Patienten, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen	2.713	2.393
a: Patienten, die entsprechend der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung für eine Apherese in Frage kommen b: Patienten, die entsprechend der Verordnungseinschränkung nach Arzneimittelrichtlinie für eine Therapie mit PCSK9-Hemmern in Frage kommen Quelle: Eigene Berechnung basierend auf IMS® Disease Analyzer (99)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für den folgenden Teil zur Herleitung der Patienten in der Zielpopulation wurden Analysen der Datenbanken IMS[®] Disease Analyzer, IMS[®] LRx und IMS PharmaScope[®] National der Firma IQVIA durchgeführt. Die Datenbankanalysen erfolgten gemäß prädefinierter Kriterien und die Ergebnisse liegen in Form einer Excel-Datei vor (99). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 sind ebenfalls in dieser Excel-Datei dokumentiert (99). Zur Vereinfachung werden Patientenzahlen in Modul 3 als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Datengrundlage der Routinedatenanalyse

Bei der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer der Firma IQVIA handelt es sich um anonymisierte Routinedaten von Arztpraxen (100, 101). Für die vorliegende Fragestellung werden Daten von 917 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (HAPI) sowie Diabetologen eingeschlossen, die zwischen August 2017 und Juli 2020 regelmäßig Daten geliefert und auch mindestens einen LDL-C-Wert im gleichen Zeitraum übertragen haben. Letzteres ist von Bedeutung, da nicht alle Praxen in der Gesamtdatenbank Labordaten liefern.

Basierend auf dem Panel werden die Daten auf die Gesamtpopulation hochgerechnet. In Deutschland wird hierzu von insgesamt 52.754 Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten, einschließlich Internisten mit diabetologischem Schwerpunkt, ausgegangen¹ (Grundgesamtheit der niedergelassenen Ärzte gemäß BÄK; (102)). In die vorliegende Analyse sind 1.118 Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten (inkl. Diabetologen) [=HAPI] eingeflossen. Für diese Fachgruppe wird daher derzeit eine Abdeckung von 2,1 % erreicht.

Zusätzlich wird angenommen, dass ein Teil der Patienten unterjährig die Praxis innerhalb der Fachgruppe wechselt (Doctor-Hopping). Ein konkreter Hoppingfaktor wurde auf Grundlage von Rezeptdaten aus Apothekenrechenzentren berechnet. Diese anonymisierten Rezeptdaten enthalten longitudinale Werte, womit sich der Anteil von Patienten mit Verordnungen von verschiedenen Ärzten der gleichen Fachgruppe ermitteln lässt. Auf Grundlage dieser Auswertung wurde für die Fachgruppe der HAPIs ein Hoppingfaktor von 18,6 % bezogen auf einen 12-Monatszeitraum angenommen. Für die Berechnung des Hoppingfaktors wurden Patientenpopulationen aus vier großen Therapiegebieten herangezogen.

Basierend auf den Kennzahlen von 52.754 Ärzten als Grundgesamtheit in Deutschland und 1.118 Panel-Ärzten ergibt sich unter Berücksichtigung des Doctor-Hoppings innerhalb der

¹ Zur Ermittlung der Anzahl der Allgemeinärzte wurden folgende Angaben addiert: Niedergelassene Ärzte ohne Gebietsbezeichnung (n = 6.597), Niedergelassene Allgemeinmediziner (n = 30.975), Niedergelassene Ärzte Innere Medizin (n = 20.414) abzüglich der Ärzte mit alleinig genanntem Schwerpunkt (SP)/Teilgebiet (TG) (n = 5.232).

Fachgruppe für die vorliegende Analyse ein Hochrechnungsfaktor von 38,4 [= $52.754/1.118*((100 - 18,6)/100)$].

Für die Hochrechnung auf die Gesamt-Patientenzahl in Deutschland wurde der Anteil aller GKV-Versicherten ((103), Stand: 01.07.2020) an der Gesamtbevölkerung in Deutschland ((104), aktuellster Stand: 31.12.2019) bestimmt und dieser für die Hochrechnung herangezogen. Der Anteil liegt bei ~ 88 % [= $73.357.859/83.166.711 *100$].

Bei den hier betrachteten Patienten handelt es sich um solche, die eine Hypercholesterinämie bzw. gemischte Dyslipidämie aufweisen. Daher lag der Fokus auf Praxen von Allgemeinmedizinern, praktischen Ärzten und hausärztlich tätigen Internisten. Kardiologen wurden nicht mit einbezogen, da sie diese Patienten nur in seltenen Fällen dauerhaft betreuen, sondern meist auf Überweisung hin temporär in die Mitbehandlung der Dyslipidämie involviert sind.

Es wurden nur erwachsene Patienten betrachtet, die in der GKV versichert waren. Um zu ermitteln, wie viele GKV-Patienten ≥ 18 Jahre alt waren, wurde basierend auf der KM-6 Statistik die Altersgruppe von 15-19 Jahren gleich auf die verschiedenen Altersstufen verteilt (103) und die Gruppen ≥ 18 Jahre herangezogen.

Der Analysezeitraum wurde vom 01.08.2019 bis 31.07.2020 definiert und entsprach den zum Zeitpunkt der Analyse aktuellsten verfügbaren Daten.

Selektion der Population der Routinedatenanalyse

Im Folgenden werden die einzelnen Aufgreifkriterien zur Eingrenzung der Zielpopulation (Teilpopulationen A1 – A3) näher erläutert.

Teilpopulation A1

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

Um in die Analyse eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten im Analysezeitraum mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen aufweisen, die potentielle Patienten aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Inclisiran enthalten können (ICD-10-GM 2020 E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.9, siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: ICD-10-GM 2020-Kodierungen zum Aufgreifen der Zielpopulation

ICD-10-GM 2020	Beschreibung
E78.0	Reine Hypercholesterinämie
E78.2	Gemischte Hyperlipidämie
E78.4	Sonstige Hyperlipidämien (Familiäre kombinierte Hyperlipidämie)
E78.5	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
E78.9	Störung des Lipoproteinstoffwechsels, nicht näher bezeichnet

Patienten mit anderen E78.- Diagnosen oder nur einer geeigneten Diagnose im Analysezeitraum wurden nicht betrachtet. Die Einbeziehung von „nicht näher bezeichneten“ Diagnosen führt potentiell zu einer Überschätzung, wobei diese jedoch durch die weiteren Kriterien, die vorliegen mussten (Statinbehandlung, Vorliegen eines erhöhten LDL-C-Wertes) und das Vorliegen einer Hypercholesterinämie nahelegen, kompensiert wird.

2. Patienten, die mit der maximal vertragenen Dosis eines Statins behandelt wurden

In den Routinedaten ist es nur schwer erkennbar, ob sich die Patienten tatsächlich auf der individuell maximal vertragenen Statindosis befinden. Dazu müsste man im Analysezeitraum bzw. davor eine Titration des zuletzt eingenommenen Statins detektieren sowie im Idealfall die Kodierung von typischen Nebenwirkungen, wie z. B. Muskelschmerzen, gefolgt von einer Dosisreduktion oder sogar einem temporären Absetzen des Statins. Danach wäre die Reexposition bzw. Weiterbehandlung mit einer ggf. niedrigeren Dosis dieses Statins oder einem anderen Statin zu beobachten, die über einen längeren Zeitraum erfolgen sollte, um festzustellen, dass es sich tatsächlich um die langfristig maximal vertragene Statindosis handelt.

Als Näherung wurde daher der Ansatz gewählt, nur Patienten zu betrachten, die mit einer hochintensiven Statintherapie in hoher Dosis behandelt wurden (105). Basierend auf diesem Ansatz hat der G-BA entsprechende Patientenzahlen des pU in seinen Beschlüssen herangezogen (106). Dies war definiert als eine Behandlung mit einer Tagesdosis von mindestens 40 mg Atorvastatin, 20 mg Rosuvastatin oder von 80 mg Simvastatin. Diese Statinwirkstoffe konnten auch dosisunabhängig mit beliebigen anderen Lipidsenkern kombiniert werden, da davon auszugehen ist, dass bei der Eskalation auf eine Kombinationstherapie die maximal vertragene Statindosis bereits auch bei niedrigeren Dosierungen erreicht wurde. Es mussten mindestens zwei Verordnungen der definierten Statine im Analysezeitraum vorliegen. Hierbei ist zu beachten, dass es natürlich möglich ist, dass Patienten bereits auf einer niedrigeren Dosis dieser Statine in Monotherapie oder einem anderen in Deutschland verfügbaren Statin ihre individuell maximal vertragene Dosis erreichen. Dieses strikte Vorgehen führt in der Konsequenz zu einer potentiellen Unterschätzung der Größe der Zielpopulation.

3. Bestimmung des erforderlichen patientenindividuellen LDL-C-Zielwertes basierend auf dem kardiovaskulären Risiko

Zur Bestimmung des patientenindividuellen LDL-C-Zielwertes wurden die europäischen ESC/EAS-Leitlinien (1) herangezogen. Dazu wurden die Patienten in das Profil mit „sehr hohem Risiko“ oder „hohem Risiko“ eingeteilt. Die Einteilung erfolgte mit Hilfe von ICD-10-Kodierungen (ICD-10-GM 2020) und Freitextsuche (Tabelle 3-14). Um Doppelzählungen von Patienten zu vermeiden, wurde jeweils nur die letzte relevante Diagnose berücksichtigt. Berücksichtigt wurden alle entsprechenden gesicherten Diagnosen, die vor dem zuletzt gemessenen LDL-C-Wert in der Datenbank vorlagen. Wenn kein LDL-C-Wert vorlag, wurden alle Diagnosen in der Historie vor Beginn des Analysezeitraums herangezogen.

Die ICD-10-Kodierungen I64 und I69.4, die sowohl ischämische als auch hämorrhagische zerebrovaskuläre Ereignisse beinhalten können, wurden in der Hierarchisierung anders

behandelt. Von Ereignissen in diesen beiden Kodierungen wurden lediglich 82,5 % der Ereignisse berücksichtigt, da dies dem Anteil der ischämischen Schlaganfälle an den Gesamtschlaganfällen in Deutschland entspricht (107). Um unnötige Zensierungen zu vermeiden, wurde bei Patienten, die zusätzlich zu diesen beiden Optionen eine andere geeignete Diagnose aufwiesen, diese Diagnose herangezogen.

Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit kardiovaskulärem Ereignis

Neben den Patienten mit den oben genannten Schlaganfällen (I64 und I69.4) waren Patienten mit mindestens einer gesicherten Diagnose in der Patientenhistorie für einen Myokardinfarkt, eine Intervention an den Koronargefäßen, einen ischämischen Schlaganfall oder eine bestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit umfasst.

Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ohne kardiovaskuläres Ereignis

Ebenfalls in diese Risikogruppe fielen Patienten mit Angina pectoris, einer anderen akuten ischämischen Herzkrankheit oder einer chronisch ischämischen Herzkrankheit.

Ferner wurden Patienten in dieses Risikoprofil eingruppiert, wenn sie einen Diabetes mellitus mit Endorganschaden aufwiesen, eine schwere Niereninsuffizienz oder eine familiäre Hypercholesterinämie mit einem weiteren Risikofaktor oder einen SCORE Score ≥ 10 %.

Tabelle 3-14: ICD-10-GM 2020 Kodierungen und Freitextsuche, die für die Klassifikation des Risikos nach der ESC/EAS-Leitlinie herangezogen wurden

ICD-10-GM 2020	Beschreibung
<i>Patienten mit sehr hohem Risiko und mit kardiovaskulärem Ereignis</i>	
I21	Akuter Myokardinfarkt
I22	Rezidivierender Myokardinfarkt
I23	Bestimmte akute Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt
I25.2	Alter Myokardinfarkt
Z95.1	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses
Z95.5	Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik
I63	Hirninfrakt
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
I69.3	Folgen eines Hirninfraktes
I69.4	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G45	Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome
I70.2	Atherosklerose der Extremitätenarterien
I70.9	Generalisierte und nicht näher bezeichnete Atherosklerose
<i>Patienten mit sehr hohem Risiko und ohne kardiovaskuläres Ereignis</i>	
I20	Angina pectoris
I24	Sonstige akute ischämische Herzkrankheit
I25 (ohne I25.2)	Chronisch ischämische Herzkrankheit

N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4
N18.5	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z49	Dialysebehandlung
Z99.2	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
E10.2	Diabetes mellitus, Typ I mit Nierenkomplikationen
E10.3	Diabetes mellitus, Typ I mit Augenkomplikationen
E10.4	Diabetes mellitus, Typ I mit neurologischen Komplikationen
E11.2	Diabetes mellitus, Typ II mit Nierenkomplikationen
E11.3	Diabetes mellitus, Typ II mit Augenkomplikationen
E11.4	Diabetes mellitus, Typ II mit neurologischen Komplikationen
E78.0 + Freitext (“Fam”, “Genetisch”, “FH”, “Typ II” oder “Xanthome”, “Xanthelasma” oder “Arcus Lipoides Cornea” und mindestens eine der folgenden Diagnosen: E10, E11, I10, I11, I12, I13; lag eine andere in der Tabelle genannte Diagnose bei diesen Patienten vor, wurden sie dort inkludiert	Familiäre Hypercholesterinämie mit zusätzlichen Risikofaktoren

Hohes Risiko

Die Kriterien zur Differenzierung zwischen Patienten mit niedrigem, moderatem und hohem Risiko lassen sich nur schwer oder gar nicht für die Datenbankanalyse operationalisieren. Entsprechend Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie (34) können lipidsenkende Therapien nur bei GKV-Patienten verordnet werden, wenn eine vaskuläre Erkrankung besteht (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren). Die ESC/EAS-Leitlinien (1) empfehlen in der Primärprävention eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit niedrigerem Risiko und moderatem Risiko erst ausdrücklich bei LDL-C-Werten von mindestens 190 mg/dl. Da in der hier vorliegenden Analyse nur Patienten eingeschlossen werden, die mit Statinen hoher Intensität und Dosis bzw. der entsprechenden Kombinationstherapien mit diesen Statinen (dann unabhängig von der Statindosis) behandelt werden, ist unter Berücksichtigung der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie und den Leitlinien zu erwarten, dass es sich hierbei vor allem um Patienten mit hohem Risiko (nach ESC/EAS) handelt, bei denen eine medikamentöse Therapie bereits bei LDL-C-Werten ab 100 mg/dl ausdrücklich empfohlen wird. Es ist zu erwarten, dass allenfalls eine Minderheit von Patienten mit moderatem und niedrigem Risiko (nach ESC/EAS) in diese Gruppe fällt. Eine potentielle Überschätzung der Zielpopulation kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Aus den genannten Risikokategorien ergeben sich damit folgende LDL-C-Zielwerte für die Patienten: Für Patienten mit sehr hohem Risiko ist ein Zielwert unter 55 mg/dl anzustreben, für Patienten mit einem hohen Risiko ein Zielwert unter 70 mg/dl.

4. Bestimmung der Zielwerterreichung basierend auf dem letzten verfügbaren LDL-C-Wert im Analysezeitraum

Aufgegriffen wurden hier Patienten, für die ein LDL-C-Wert im Analysezeitraum vorlag. Bei Vorliegen mehrerer Messwerte wurde nur der letzte verfügbare LDL-C-Wert herangezogen. Darüber hinaus durfte der Abstand zwischen dem letzten LDL-C-Wert und der letzten Verordnung der definierten Statine nicht größer sein als die Zahl der Tabletten in der verordneten Packungsgröße plus 90 Tage. Dadurch sollte ein Zusammenhang zwischen der medikamentösen Therapie und dem gemessenen Laborwert hergestellt werden. Der Anteil der Patienten mit sehr hohem Risiko und einem bzw. keinem kardiovaskulären Ereignis bzw. der Patienten mit hohem Risiko, für die ein LDL-C-Wert vorlag, wurde bestimmt und analysiert. Für Patienten, für die kein geeigneter LDL-C-Wert vorlag, wurde angenommen, dass sich die LDL-C-Werte für die drei Gruppen (Patienten mit sehr hohem Risiko und einem bzw. keinem kardiovaskulären Ereignis bzw. der Patienten mit hohem Risiko) so verteilen wie für die Patienten mit einem geeigneten Wert. Darauf basierend wurden die Gesamt-Patientenanteile bestimmt, die unter der vorgegebenen hochintensiven Statintherapie bzw. den entsprechenden Kombinationstherapien mit den definierten Statinwirkstoffen ihren LDL-C-Wert nicht erreichen und damit die zugelassene Indikation zur Behandlung mit Inclisiran erfüllen.

Tabelle 3-15: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf den oben genannten Aufgreifkriterien – Teilpopulation A1

Schritt	Aufgreifkriterium	Ergebnis (Patientenzahl)
0	Gesamtpopulation der erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland	61.671.099
1	Erforderliche Diagnosen einer Dyslipidämie (E78.-)	2.483.520
2	Erforderliche Statinbehandlung ± weitere lipidsenkende Therapie	467.942
3	Kardiovaskuläres Risiko:	
	Sehr hoch mit kardiovaskulärem Ereignis	196.492
	Sehr hoch ohne kardiovaskuläres Ereignis	124.571
	Hoch	146.879
4	Fehlende LDL-C-Zielwerterreichung:	
	≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko mit kardiov. Ereignis	174.668
	≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko ohne kardiov. Ereignis	112.524
	≥ 70 mg/dl für hohes Risiko	121.330
	Gesamt-GKV-Zielpopulation	408.522
	Gesamt-GKV-Zielpopulation abzüglich Teilpopulation A2:	
	Untergrenze	278.414
	Obergrenze	307.330
	Gesamt-Patientenzahl in Deutschland	463.146
	Gesamt-Patientenzahl in Deutschland abzüglich Teilpopulation A2:	
	Untergrenze	315.607
	Obergrenze	348.389

GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; LDL-C, Low-density-Lipoprotein Cholesterin
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf IMS® Disease Analyzer (99)

Es ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für die Teilpopulation A1 von **408.552** Patienten. Bezogen auf die Gesamt-Patientenzahl in Deutschland, ergibt sich ein Ergebnis von **463.146** Patienten. Es ist allerdings zu bedenken, dass aufgrund der gewählten Aufgreifkriterien eine Überschneidung mit der Teilpopulation der Patienten besteht, die für eine LDL-Apherese in Frage kommen (Teilpopulation A2). Dies hat zur Folge, dass die Teilpopulation A1 hier überschätzt wird. Reduziert man die Teilpopulation A1 um die Teilpopulation A2, so ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von **278.414** bis **307.330** Patienten und für die Gesamt-Patientenzahl in Deutschland eine Spanne von **315.607** bis **348.389** Patienten.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die hier vorgelegten Zahlen für die Zielpopulation grundsätzlich plausibel erscheinen, da sie sich in den Größenordnungen befinden, die der G-BA in den bisherigen Beschlüssen bei ähnlichen Anwendungsgebieten zu Grunde gelegt hat (106, 108-110). Die vorlegten Zahlen fallen tendenziell etwas höher aus, was jedoch vermutlich vor allem durch die deutlich strengeren LDL-C-Zielwerte in der aktuell gültigen Leitlinie (1) bedingt ist, die zum Zeitpunkt der damaligen Beschlüsse noch nicht gegeben waren.

Teilpopulation A2

Bei dieser Population handelt es sich um Patienten, die die Kriterien der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (41) erfüllen und damit als Ultima-ratio-Therapie mit einer Lipidapherese behandelt werden können. Zur Identifikation der möglichen Zielpopulation basierend auf der Datenbank IMS[®] Disease Analyzer wurden daher besonders strenge Kriterien angelegt.

1. Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie

Um in die Analyse eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten im Analysezeitraum mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen aufweisen, die potentielle Patienten aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Inclisiran enthalten können (ICD-10-GM 2020 E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.9, siehe Tabelle 3-13).

Patienten mit anderen E78.- Diagnosen oder nur einer geeigneten Diagnose im Analysezeitraum wurden nicht betrachtet. Die Einbeziehung von „nicht näher bezeichneten“ Diagnosen führt potentiell zu einer Überschätzung, wobei diese jedoch durch die weiteren Kriterien, die vorliegen mussten (Statinbehandlung, Vorliegen eines erhöhten LDL-C-Wertes) und das Vorliegen einer Hypercholesterinämie nahelegen, kompensiert wird.

2. Patienten, die mit der maximal vertragenen Dosis eines Statins behandelt wurden

In den Routinedaten ist es nur schwer erkennbar, ob sich die Patienten tatsächlich auf der individuell maximal vertragenen Statindosis befinden. Dazu müsste man im Beobachtungszeitraum bzw. davor eine Titration des zuletzt eingenommenen Statins detektieren sowie im Idealfall die Kodierung von typischen Nebenwirkungen, wie z. B. Muskelschmerzen, gefolgt von einer Dosisreduktion oder sogar einem temporären Absetzen des Statins. Danach wäre die Reexposition bzw. Weiterbehandlung mit einer ggf. niedrigeren Dosis dieses Statins zu beobachten, die über einen längeren Zeitraum erfolgen sollte, um festzustellen, dass es sich tatsächlich um die langfristig maximal vertragene Statindosis handelt.

Als Näherung wurde daher der Ansatz gewählt, nur Patienten zu betrachten, die mit einer hochintensiven Statintherapie behandelt wurden (105). Dies war definiert als eine Behandlung mit einer Tagesdosis von mindestens 40 mg Atorvastatin, 20 mg Rosuvastatin oder von 80 mg Simvastatin. Es mussten mindestens zwei Verordnungen von diesen hochintensiven Statinen im Analysezeitraum vorliegen. Diese Statinwirkstoffe konnten auch dosisunabhängig mit beliebigen anderen Lipidsenkern kombiniert werden, da davon auszugehen ist, dass bei der Eskalation auf eine Kombinationstherapie die maximal vertragene Statindosis bereits auch bei niedrigeren Dosierungen erreicht wurde. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es natürlich möglich ist, dass Patienten bereits auf einer niedrigeren Dosis dieser Statine in einer Monotherapie oder einem anderen in Deutschland verfügbaren Statin ihre maximal vertragene Dosis erreichen. Dies führt in der Konsequenz zu einer potentiellen Unterschätzung der Größe der Zielpopulation. Eine der Statinverordnungen musste mindestens 6 Monate vor dem relevanten LDL-C-Wert liegen, um sicherzustellen, dass sich die Wirksamkeit der Therapie entfalten konnte. Eine weitere Verordnung war mindestens zwölf Monate vor der oben genannten Verordnung erforderlich, da die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung vorsieht, dass LDL-Apheresen nur bei Hypercholesterinämie-Patienten durchgeführt werden können, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann (41). Die Patienten mussten mindestens für 80 % der Behandlungstage eine Verordnung mit den hochintensiven Statinen aufweisen (*Medication Possession Ratio* $\geq 80\%$ ¹), damit man davon ausgehen kann, dass die Therapie tatsächlich über 12 Monate mit entsprechender Intensität durchgeführt wurde.

3. Bestimmung des erforderlichen patientenindividuellen LDL-C-Zielwertes basierend auf dem kardiovaskulären Risiko

Entsprechend der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (41) können nur Patienten mit einer Apherese behandelt werden, wenn sie eine schwere Hypercholesterinämie aufweisen. Ferner soll das Gesamt-Risikoprofil der Patienten im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung stehen. Für die Analyse wurde daher davon ausgegangen, dass in der überwiegenden Mehrheit Patienten für eine Apheresebehandlung bereit sind, die ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Daher werden nur diese für die Analyse dieser Population herangezogen.

Zur Bestimmung des patientenindividuellen LDL-C-Zielwertes wurde die europäische ESC/EAS-Leitlinien (1) herangezogen. Dazu wurden die Patienten in das Profil „sehr hohes Risiko“ oder „hohes Risiko“ eingeteilt. Die Einteilung erfolgte mit Hilfe von ICD-10-Kodierungen (ICD-10-GM 2020) und Freitextsuche (Tabelle 3-14). Um Doppelzählungen von Patienten zu vermeiden, wurde jeweils nur die letzte relevante Diagnose berücksichtigt.

¹ Zur Berechnung der *Medication Possession Ratio* wurde der Zeitabstand zwischen der ersten und letzten relevanten Verordnung herangezogen. Basierend auf der üblichen einzunehmenden Dosierung wurde der Anteil der Tage abgeschätzt, an denen den Patienten die Medikation aufgrund der Verordnungsabstände zur Verfügung gestanden hat. Patienten mussten einen Mindestwert von 80 % aufweisen, um in der Analyse berücksichtigt zu werden.

Berücksichtigt wurden alle entsprechenden gesicherten Diagnosen, die vor dem zuletzt gemessenen LDL-C-Wert in der Datenbank vorlagen.

Die ICD-10-Kodierungen I64 und I69.4, die sowohl ischämische als auch hämorrhagische zerebrovaskuläre Ereignisse beinhalten können, wurden in der Hierarchisierung anders behandelt. Von Ereignissen in diesen beiden Kodierungen wurden lediglich 82,5 % der Ereignisse berücksichtigt, da dies dem Anteil der ischämischen Schlaganfälle an den Gesamtschlaganfällen in Deutschland entspricht (107). Um unnötige Zensierungen zu vermeiden, wurde bei Patienten, die zusätzlich zu diesen beiden Optionen eine andere geeignete Diagnose aufwiesen, diese Diagnose herangezogen.

Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit kardiovaskulärem Ereignis

Neben den Patienten mit den oben genannten Schlaganfällen (I64 und I69.4) waren Patienten mit mindestens einer gesicherten Diagnose in der Patientenhistorie für einen Myokardinfarkt, eine Intervention an den Koronargefäßen, einen ischämischen Schlaganfall oder eine bestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit umfasst.

Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ohne kardiovaskuläres Ereignis

Ebenfalls in diese Risikogruppe fielen Patienten mit Angina pectoris, einer anderen akuten ischämischen Herzkrankheit oder einer chronisch ischämischen Herzkrankheit sowie Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie mit einem weiteren Risikofaktor.

Aus den genannten Risikokategorien ergeben sich damit folgende LDL-C-Zielwerte für die Patienten: Für Patienten mit sehr hohem Risiko ist ein Zielwert unter 55 mg/dl anzustreben.

4. Bestimmung der Zielwerterreichung basierend auf dem letzten verfügbaren LDL-C-Wert im Analysezeitraum

Aufgegriffen wurden hier nur Patienten, für die ein LDL-C-Wert im Analysezeitraum vorlag. Zu diesem LDL-C-Wert mussten zusätzlich die bereits oben genannten Abstände zu Statin-Verordnungen eingehalten werden. Wie im Abschnitt zuvor beschrieben, ist für Patienten mit sehr hohem Risiko grundsätzlich ein LDL-C-Zielwert unter 55 mg/dl anzustreben. Obwohl zwar eine Therapie mit potenten Statinen (+/- weitere Lipidsenker in Kombination) vorgesehen war, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten theoretisch noch mit einer weiteren lipidsenkenden Therapieoption behandelt werden könnten und die Größe der Zielpopulation somit überschätzt wird. Aus diesem Grund wird hier eine Spanne unter Berücksichtigung einer Obergrenze und einer Untergrenze angegeben.

Für die Obergrenze werden alle Patienten aus der Analyse herangezogen, die den LDL-C-Zielwert unter 55 mg/dl mit ihrer aktuellen Therapie nicht erreichen. Für die Untergrenze werden Patienten herangezogen, die unter der aktuellen Medikation einen LDL-C-Wert > 70 mg/dl aufweisen und damit noch deutlich weiter vom Zielwert entfernt sind. Nimmt man eine durchschnittliche LDL-C-Senkung von zusätzlichen 15 Prozentpunkten mit hochintensivem Statin plus Ezetimib gegenüber einem hochintensivem Statin an (Tabelle 3-5), so würden sie vermutlich auch noch mit dieser weiteren Eskalation den Zielwert unter 55 mg/dl nicht erreichen. Damit bestünde eine Indikation zur Durchführung der LDL-Apherese.

Basierend auf diesen Aufgreifkriterien wurde die GKV-Zielpopulation schrittweise hergeleitet. Dies ist in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf den oben genannten Aufgreifkriterien – Teilpopulation A2

Schritt	Aufgreifkriterium	Ergebnis (Patientenzahl)
0	Gesamtpopulation der erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland	61.671.099
1	Erforderliche Diagnosen einer Dyslipidämie (E78.-)	2.483.520
2	Erforderliche Statinbehandlung +/- andere Lipidsenker	467.942
3	Kardiovaskuläres Risiko: Sehr hoch mit kardiovaskulärem Ereignis Sehr hoch ohne kardiovaskuläres Ereignis	93.120 54.298
4	Fehlende LDL-C-Zielwerterreichung: ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko mit kardiov. Ereignis ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko ohne kardiov. Ereignis ≥ 70 mg/dl für sehr hohes Risiko mit kardiov. Ereignis ≥ 70 mg/dl für sehr hohes Risiko ohne kardiov. Ereignis	81.869 48.269 62.889 38.323
	Gesamt-GKV-Zielpopulation Untergrenze Gesamt-GKV-Zielpopulation Obergrenze	101.222 130.138
	Gesamt-Patientenzahl in Deutschland Untergrenze Gesamt-Patientenzahl in Deutschland Obergrenze	114.757 147.539
GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; LDL-C, Low-density-Lipoprotein Cholesterin Quelle: Eigene Berechnung basierend auf IMS® Disease Analyzer (99)		

Es ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für die Teilpopulation A2 von **101.222 bis 130.138** Patienten. Bezogen auf die Gesamt-Patientenzahl in Deutschland, ergibt sich ein Ergebnis von **114.757 bis 147.539** Patienten.

Sollte der G-BA eine Verordnungseinschränkung für Inclisiran analog zu den PCSK9-Hemmern beschließen, kämen vermutlich weitere Vorgaben im Verordnungsfall zur Anwendung. So ist vorgesehen, dass die Patienten grundsätzlich weitere Risikofaktoren wie z. B. einen Diabetes mellitus oder eine Niereninsuffizienz aufweisen müssen. Um eine solche Population quantifizieren zu können, wurden diese Anforderungen in einem weiteren Schritt berücksichtigt (Tabelle 3-17). Es wurden aus der zuvor beschriebenen Population nur solche Patienten berücksichtigt, die mindestens eine der entsprechenden ICD-10-Kodierungen¹ im Analysezeitraum aufwiesen, um eine Obergrenze zu identifizieren.

¹ Mindestens eine gesicherte ICD-10-GM 2020 Diagnose im Analysezeitraum: E10, E11, N18.3, N18.4, N18.5, Z49, Z99.2

Tabelle 3-17: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf den oben genannten Aufgreifkriterien – Teilpopulation A2 (mit Verordnungseinschränkung)

Schritt	Aufgreifkriterium	Ergebnis (Patientenzahl)
0	Gesamtpopulation der erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland	61.671.099
1	Erforderliche Diagnosen einer Dyslipidämie (E78.-)	2.483.520
2	Erforderliche Statinbehandlung +/- andere Lipidsenker	467.942
3	Kardiovaskuläres Risiko: Sehr hoch mit kardiovaskulärem Ereignis und zusätzlichem Risikofaktor	34.253
	Sehr hoch ohne kardiovaskuläres Ereignis und zusätzlichem Risikofaktor	18.778
4	Fehlende LDL-C-Zielwerterreichung: ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko mit kardiov. Ereignis	28.646
	≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko ohne kardiov. Ereignis	16.051
	Gesamt-GKV-Zielpopulation Obergrenze	44.698
	Gesamt-Patientenzahl in Deutschland Obergrenze	50.674
GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; LDL-C, Low-density-Lipoprotein Cholesterin Quelle: Eigene Berechnung basierend auf IMS® Disease Analyzer (99)		

Um die Untergrenze der Größe der Zielpopulation zu identifizieren, wurde die Datenbank IMS® LRx von IQVIA herangezogen (111). Dies ist eine Datenbank mit anonymisierten behandlungsorientierten Verordnungsinformationen, die mehrfach in epidemiologischen Studien eingesetzt wurde. Die Datenbank erfasst ca. 80 % aller in Deutschland eingelösten GKV-Rezepte. Analysiert und entsprechend extrapoliert wurde die Zahl an GKV-Patienten, die mindestens eine Verordnung der Wirkstoffe Alirocumab oder Evolocumab in 2020 (August 2019 bis Juli 2020) aufwiesen.

Da die Verordnung dieser Wirkstoffe durch den G-BA streng reguliert wurde (34) und nur ausgewählte Facharztgruppen befugt sind, die Therapie zu initiieren und zu überwachen, ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten entsprechend der Vorgaben eine Indikation zur LDL-Apherese bestand und zusätzlich die Vorgaben der Arzneimittelrichtliche für die Verordnung von Alirocumab und Evolocumab bestanden. Der Bestand der in 2020 entsprechend behandelten Patienten stellt damit die aktuelle Untergrenze der GKV-Zielpopulation in dieser Teilpopulation dar.

Für die Abschätzung (Hochrechnung) der Gesamt-Patientenzahl unter Berücksichtigung der GKV-/PKV Verordnungsvolumina wurde ferner die Datenbank IMS PharmaScope® National von IQVIA eingesetzt (112).

Tabelle 3-18: Patienten mit mindestens einer Verordnung der Wirkstoffe Alirocumab oder Evolocumab in 2020 (August 2019 bis Juli 2020)

Patientengruppe	Patientenzahl
GKV-Patienten	19.544
Gesamt-Patientenzahl (GKV-Patienten plus PKV-Patienten)	28.695
GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; PKV, Private Krankenversicherung Quelle: (99)	

In der Zusammenfassung der Quellen ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für diese Teilpopulation von **19.554** bis **44.698** Patienten. Bezogen auf die Gesamt-Patientenzahl in Deutschland, ergibt sich ein Ergebnis von **28.695** bis **50.674** Patienten.

In der Literatur wird die Zahl der Patienten, die aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie in Deutschland jährlich mit einer LDL-Apherese behandelt werden, mit etwa 1.500 Patienten angegeben (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Einsatz von LDL-Apherese in Deutschland (Ergebnisse aus der Literatur)

Quelle	Jahr	Datenbasis	Patientenzahl
Ertl et al. (113)	2014	GKV-Routinedaten	1.472 mit schwerer familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie
Schettler et al. (114)	2012 – 2015	Deutsches Lipoproteinapherese-Register (DLAR)	1.283 mit CVD
Schettler et al. (115)	2012 – 2016	Deutsches Lipoproteinapherese-Register (DLAR)	1.435 mit CVD
KBV (116)	2016	Angenommene Erst- und Folgeanträge	1.700 mit schwerer Hypercholesterinämie
KBV (117)	2017	Angenommene Erst- und Folgeanträge	1.528 mit schwerer Hypercholesterinämie
KBV (118)	2018	Angenommene Erst- und Folgeanträge	1.477 mit schwerer Hypercholesterinämie
CVD: kardiovaskuläre Erkrankung (engl.: cardiovascular disease); KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung			

Nach Einschätzung des G-BA ist die Gesamtzahl der Patienten, für die eine Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht, jedoch etwa um den Faktor 2 bis 3 höher als die Anzahl der Patienten, die tatsächlich mit einer LDL-Apherese behandelt werden (119). Nach Ansicht klinischer Experten dürfte die Anzahl der potentiellen Apheresepatienten sogar noch deutlich darüber im Bereich zwischen 30.000 – 45.000 Patienten liegen (113, 120). Diese Einschätzung deckt sich mit dem Ergebnis der für dieses Dossier durchgeführten Routinedatenanalyse.

Teilpopulation A3

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

Um in die Analyse eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten im Analysezeitraum mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen aufweisen, die potentielle Patienten aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Inclisiran enthalten können (ICD-10-GM 2020 E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.9, siehe Tabelle 3-13).

Patienten mit anderen E78.- Diagnosen oder nur einer geeigneten Diagnose im Analysezeitraum wurden nicht betrachtet. Die Einbeziehung von „nicht näher bezeichneten“ Diagnosen führt potentiell zu einer Überschätzung, wobei dies bei Patienten mit Vorliegen eines erhöhten LDL-C-Wertes, der somit eine Hypercholesterinämie nahelegt, kompensiert wird.

2. *Patienten, die nicht mit einem Statin behandelt werden*

Um eine absolute Statin-Intoleranz abzuleiten, wurden Patienten aufgegriffen, die im Analysezeitraum keinerlei Statin-Verordnungen aufwiesen, aber mindestens eine anderweitige lipidsenkende Therapie verordnet bekamen (Tabelle 3-20). Dadurch ist sichergestellt, dass bei diesen Patienten aktuell ein medikamentöser Behandlungsbedarf bestand, aber der Arzt kein Statin eingesetzt hat, obwohl dies laut ESC/EAS-Leitlinien (1) einen essentiellen Grundstein zur Behandlung der Hypercholesterinämie darstellt. Dies legt nahe, dass ein solcher Einsatz wegen Intoleranz/Kontraindikationen nicht möglich war. Um dies zu untermauern, wurde geprüft, ob bei diesen Patienten in den 24 Monaten zuvor mindestens zwei Statine ausprobiert worden waren. Auch wenn es keine einheitliche Definition der Mindestanzahl an Statinen gibt, die verordnet worden sein sollen, entspricht dies der CHMP-Empfehlung (121). Es war in der Analyse nicht erforderlich, dass im Rahmen der Statinwechsel zwingend Nebenwirkungen dokumentiert waren, die konkret auf eine Unverträglichkeit hinwiesen (z. B. Muskelschmerzen), da im Rahmen einer Machbarkeitsanalyse zu erkennen war, dass dies anscheinend nicht der Dokumentationspraxis entspricht.

Für Patienten, bei denen die Statin-Intoleranz oder -Kontraindikation erst im Analysezeitraum aufgetreten sein könnte, galt ebenfalls, dass mindestens zwei unterschiedliche Statine in den letzten 24 Monaten ausprobiert worden sein sollten, wovon eines im aktuellen Analysezeitraum eingesetzt worden sein musste. Im Analysezeitraum durften nach der Statinverordnung allerdings keine weiteren Statine mehr verordnet worden sein. Stattdessen musste mindestens eine Verordnung einer anderweitigen lipidsenkenden Therapie darauf folgen. Es durften dann bis zum Ende des Analysezeitraums keine Statine mehr verordnet worden sein.

Tabelle 3-20: ATC-Codes der lipidsenkenden Therapien, von denen mindestens eine im 12-Monatszeitraum vorliegen mussten

ATC	Gruppe	Wirkstoff
C10A2	Sonstige	Bezafibrat
		Etofibrat*
		Etofyllin Clofibrat*
		Fenofibrat

		Gemfibrozil
C10A3	Sonstige	Colesevelam
		Colestipol*
		Colestyramin
		Colestyramin + Pektin + Saccharose
C10A4	PCSK9-Hemmer	Alirocumab
		Evolocumab
C10A9	Ezetimib	Ezetimib
	Sonstige	Laropirant + Nikotinsäure*
		Lomitapid*
		Magnesium-Pyridoxal-5-Phosphat*
		Nikotinsäure*
		Natrium-Pentosanpolysulfat*
		Volanesorsen
		Xantinol-nicotinat*
C10C0	Statin / Ezetimib	Atorvastatin + Ezetimib
		Ezetimib + Rosuvastatin
		Ezetimib + Simvastatin
	Statin / Sonstige	Fenofibrat + Pravastatin
* Substanz nicht in der Analyse berücksichtigt (z. B. weil nicht/nicht mehr im deutschen Markt verfügbar)		

3. Bestimmung des erforderlichen patientenindividuellen LDL-C-Zielwertes basierend auf dem kardiovaskulären Risiko

Zur Bestimmung des patientenindividuellen LDL-C-Zielwertes wurden die europäischen ESC/EAS-Leitlinien (1) herangezogen. Dazu wurden die Patienten in das Profil mit „sehr hohem Risiko“ oder „hohem Risiko“ eingeteilt. Die Einteilung erfolgte mit Hilfe von ICD-10-Kodierungen (ICD-10-GM 2020; Tabelle 3-14) und Freitextsuche. Um Doppelzählungen von Patienten zu vermeiden, wurde jeweils nur die letzte relevante Diagnose berücksichtigt. Berücksichtigt wurden alle entsprechenden gesicherten Diagnosen, die vor den zuletzt gemessenen LDL-C-Wert in der Datenbank vorlagen. Wenn kein LDL-C-Wert vorlag, wurden alle Diagnosen in der Historie vor Beginn des Analysezeitraums herangezogen.

Die ICD-10-Kodierungen I64 und I69.4, die sowohl ischämische als auch hämorrhagische zerebrovaskuläre Ereignisse beinhalten können, wurden in der Hierarchisierung anders behandelt. Von Ereignissen in diesen beiden Kodierungen wurden lediglich 82,5 % der Ereignisse berücksichtigt, da dies dem Anteil der ischämischen Schlaganfälle an den Gesamtschlaganfällen in Deutschland entspricht (107). Um unnötige Zensierungen zu vermeiden, wurde bei Patienten, die zusätzlich zu diesen beiden Optionen eine andere geeignete Diagnose aufwiesen, diese Diagnose herangezogen.

Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit kardiovaskulärem Ereignis

Neben den Patienten mit den oben genannten Schlaganfällen (I64 und I69.4) waren Patienten mit mindestens einer gesicherten Diagnose in der Patientenhistorie für einen Myokardinfarkt,

eine Intervention an den Koronargefäßen, einen ischämischen Schlaganfall oder eine bestehende pAVK umfasst.

Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ohne kardiovaskuläres Ereignis

Ebenfalls in diese Risikogruppe fielen Patienten mit Angina pectoris, einer anderen akuten ischämischen Herzkrankheit oder einer chronisch ischämischen Herzkrankheit.

Ferner wurden Patienten in dieses Risikoprofil eingruppiert, wenn sie einen Diabetes mellitus mit Endorganschaden aufwiesen, eine schwere Niereninsuffizienz oder eine familiäre Hypercholesterinämie mit einem weiteren Risikofaktor oder einem SCORE Score ≥ 10 %.

Hohes Risiko

Die Kriterien zur Differenzierung zwischen Patienten mit niedrigem, moderatem und hohem Risiko lassen sich nur schwer oder gar nicht für die Datenbankanalyse operationalisieren, da die Informationen z. B. nicht in der erforderlichen Weise dokumentiert sind oder die Beobachtungszeiträume für alle Patienten nicht ausreichend lang sind. Entsprechend Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie (34) können lipidsenkende Therapien nur bei Patienten im Rahmen der GKV verordnet werden, wenn eine vaskuläre Erkrankung besteht (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren). Die ESC/EAS-Leitlinien (1) empfehlen in der Primärprävention eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit niedrigerem Risiko und moderatem Risiko erst ausdrücklich bei LDL-C-Werten von mindestens 190 mg/dl. Da in der hier vorliegenden Analyse nur Patienten eingeschlossen werden, die mit Statinen hoher Intensität und Dosis behandelt werden, ist unter Berücksichtigung der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie und den Leitlinien zu erwarten, dass es sich hierbei vor allem um Patienten mit hohem Risiko (nach ESC/EAS) handelt und nur in der Minderheit um Patienten mit moderaten und niedrigen Risiko (nach ESC/EAS). Eine potentielle Überschätzung der Zielpopulation kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Aus den genannten Risikokategorien ergeben sich damit folgende LDL-C-Zielwerte für die Patienten: Für Patienten mit sehr hohem Risiko ist ein Zielwert unter 55 mg/dl anzustreben, für Patienten mit einem hohen Risiko ein Zielwert unter 70 mg/dl.

4. Bestimmung der Zielwerterreichung basierend auf dem letzten verfügbaren LDL-C-Wert im Analysezeitraum

In dieser Teilindikation ist eine Vortherapie, unter der die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden, entsprechend der Zulassung von Inclisiran nicht vorgeschrieben. Es ist aber zu erwarten, dass Inclisiran tendenziell eher eingesetzt wird, wenn mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen, wie z. B. Ezetimib, keine zufriedenstellende Einstellung des LDL-C erreicht werden kann. Daher wurde auch in dieser Analyse auf die Patienten fokussiert, die unter der aktuellen lipidsenkenden Therapie ohne Statine keine ausreichende Kontrolle erreichen, auch wenn dies tendenziell zu einer Unterschätzung der Zielpopulation in dieser Teilindikation führt.

Aufgegriffen wurden hier Patienten, für die ein LDL-C-Wert im Analysezeitraum vorlag. Es wurde nur der letzte verfügbare LDL-C-Wert bei Vorliegen mehrerer Messwerte herangezogen. Der Anteil der Patienten mit sehr hohem Risiko und einem bzw. keinem kardiovaskulären Ereignis bzw. der Patienten mit hohem Risiko, die einen LDL-C-Wert aufwiesen, wurde

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

Basierend auf diesen Aufgreifkriterien wurde die GKV-Zielpopulation schrittweise hergeleitet. Dies ist in Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation basierend auf den oben genannten Aufgreifkriterien – Teilpopulation A3

Schritt	Aufgreifkriterium	Ergebnis (Patientenzahl)
0	Gesamtpopulation der erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland	61.671.099
1	Erforderliche Diagnosen einer Dyslipidämie (E78.-)	2.483.520
2	Erforderliche lipidsenkende Therapie unter Ausschluss einer gegenwärtigen Behandlung mit Statinen	2.496
3	Kardiovaskuläres Risiko: Sehr hoch mit kardiovaskulärem Ereignis Sehr hoch ohne kardiovaskuläres Ereignis Hoch	653 614 1.229
4	Fehlende LDL-C-Zielwerterreichung: ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko mit kardiov. Ereignis ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko ohne kardiov. Ereignis ≥ 70 mg/dl für hohes Risiko	609 614 1.170
	Gesamt-GKV-Zielpopulation	2.393
	Gesamt-Patientenzahl in Deutschland	2.713
GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; LDL-C, Low-density-Lipoprotein Cholesterin Quelle: Eigene Berechnung basierend auf IMS® Disease Analyzer (99)		

Es ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für die Teilpopulation A3 von **2.393** Patienten. Bezogen auf die Gesamt-Patientenzahl in Deutschland, ergibt sich ein Ergebnis von **2.713** Patienten.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die hier vorgelegten Zahlen für die Zielpopulation grundsätzlich plausibel erscheinen, da sie sich in den Größenordnungen befinden, die der G-BA in den bisherigen Beschlüssen bei ähnlichen Anwendungsgebieten zu Grunde gelegt hat (106, 108-110). Die vorlegten Zahlen fallen tendenziell etwas höher aus, was jedoch vermutlich vor allem durch die deutlich strengeren LDL-C-Zielwerte in der neuen Leitlinie (1) bedingt ist, die zum Zeitpunkt der damaligen Beschlüsse noch nicht gegeben waren.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Inclisiran	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A1	Kein Zusatznutzen beansprucht	278.414 – 307.330
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A2	Kein Zusatznutzen beansprucht	101.222 – 130.138 ^a 19.554 – 44.698 ^b
	Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, Teilpopulation A3	Kein Zusatznutzen beansprucht	2.393
a: Patienten, die entsprechend der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung für eine Apherese in Frage kommen b: Patienten, die entsprechend der Verordnungseinschränkung nach Arzneimittelrichtlinie für eine Therapie mit PCSK9-Hemmern in Frage kommen Quelle: Eigene Berechnung basierend auf IMS [®] Disease Analyzer (99)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es wird für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen beansprucht, da keine Evidenz für Inclisiran mit einer der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegt. Die Herleitung der Patientenzahl wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 im Detail beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank Pubmed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Zusätzlich wurden die ESC/EAS-Leitlinie, die deutsche DGK-Leitlinie und die Nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen KHK als Primärliteratur herangezogen.

Die Information des Abschnitts 3.2.4 basiert vorwiegend auf einer Routinedatenanalyse mit den Datenbanken IMS[®] Disease Analyzer, IMS[®] LRx und IMS PharmaScope[®] National der Firma IQVIA. Zur Prüfung der externen Validität der Ergebnisse der Routinedatenanalyse und zur Abschätzung der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland für Abschnitt 3.2.3 wurde in den Datenbanken Medline und Embase nach Literatur gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe waren hypercholesterolemia, dyslipidemia, hefh, ldl, lipids, hyperlipidemia in Kombination mit incidence or prevalence or epidemiology (Begriffe in unterschiedlichen Schreibweisen). Selektiert wurden Publikationen mit Bezug zu Deutschland, die ab dem Jahr 2015 publiziert wurden. Zusätzlich wurden die identifizierten Quellen der Nutzendossiers zu Evolocumab und Alirocumab berücksichtigt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
2. European Heart Network (EHN). European Cardiovascular Disease Statistics - 2017 edition. 2017.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245.
4. Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online - Ergebnis 23211-0002: Todesursachen in Deutschland (2019). 2020 [Zuletzt aktualisiert 14.12.2020; abgerufen am 14.12.2020]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg%e4;bnis&levelid=1607941183691&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
5. Deutsche Herzstiftung. Deutscher Herzbericht 2018. 2018.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Repatha. 2015.
7. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors - mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2016;39(5):164-167.
8. Pecin I, Hartgers ML, Hovingh GK, Dent R, Reiner Z. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of PCSK9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1383-1401.
9. Alonso R, Perez de Isla L, Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial Hypercholesterolaemia Diagnosis and Management. *European Cardiology Review*. 2018;13(1):14.
10. Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Meinertz H, Schnohr P, Nordestgaard BG. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1577-1584.
11. Fouchier SW, Defesche JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Familial defective apolipoprotein B versus familial hypercholesterolemia: an assessment of risk. *Semin Vasc Med*. 2004;4(3):259-264.
12. Do R, Stitzel NO, Won HH, Jorgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015;518(7537):102-106.
13. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172.
14. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020.
15. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472.

16. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1141-1156.
17. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007;116(16):1832-1844.
18. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2003;168(1):1-14.
19. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familiäre Hypercholesterinämie: Entwicklungen in Diagnostik und Behandlung. *Deutsches Ärzteblatt Online.* 2014.
20. Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d5497.
21. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-3964.
22. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet.* 1969;2:1380-1382.
23. Paquette M, Genest J, Baass A. Familial hypercholesterolemia: experience from the French-Canadian population. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(2):59-64.
24. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) – Herz-und Kreislau fforschung e.V. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. 2020.
25. Parhofer KG. Update Lipidologie: Evidenzbasierte Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. *Internist (Berl).* 2020.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) in der Fassung vom 19. Dezember 2019. 2020.
27. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004;4(1):59-65.
28. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ.* 1991;303(6807):893-896.
29. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American Journal of Cardiology.* 1993;72(2):171-176.
30. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: supplementary data. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
31. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-753.
32. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The

- Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381.
33. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.
 34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. 2020.
 35. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2578-2589.
 36. Seguro F, Rabes JP, Taraszkiwicz D, Ruidavets JB, Bongard V, Ferrieres J. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia is associated with a premature and high coronary heart disease risk. *Clin Cardiol.* 2018;41(3):385-391.
 37. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019. DOI: 10.6101/AZQ/000419. www.khk.versorgungsleitlinien.de. 2019.
 38. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2. Auflage. 2018.
 39. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;70(2):115. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.
 40. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation Gevilon® Filmtabletten. 2019.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [zuletzt geändert am 18. Juni 2020]. 2020.
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Stand 12/2018), Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden. 2018.
 43. Julius U. Current Role of Lipoprotein Apheresis in the Treatment of High-Risk Patients. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;5(2).
 44. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung - Fettstoffwechselstörungen. 2012.
 45. Ebrahim S, Taylor FC, Brindle P. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ.* 2014;348:g280.

46. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
47. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278.
48. Barkas F, Liberopoulos EN, Kostapanos MS, Liamis G, Tziallas D, Elisaf M. Lipid target achievement among patients with very high and high cardiovascular risk in a lipid clinic. *Angiology*. 2015;66(4):346-353.
49. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e001800.
50. Jameson K, Zhang Q, Zhao C, Ramey DR, Tershakovec AM, Gutkin SW, et al. Total and low-density lipoprotein cholesterol in high-risk patients treated with atorvastatin monotherapy in the United Kingdom: analysis of a primary-care database. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(4):655-665.
51. Steen DL, Khan I, Ansell D, Sanchez RJ, Ray KK. Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013255.
52. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, Pasternak RC, Deedwania PC, McKenney JM, et al. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol*. 2005;96(4):556-563.
53. Krahenbuhl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016;76(12):1175-1190.
54. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *The Lancet*. 2008;371(9607):117-125.
55. Foody JM, Sajjan SG, Hu XH, Ramey DR, Neff DR, Tershakovec AM, et al. Loss of early gains in low-density lipoprotein cholesterol goal attainment among high-risk patients. *J Clin Lipidol*. 2010;4(2):126-132.
56. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*. 2017;266:158-166.
57. Fox KM, Tai MH, Kostev K, Hatz M, Qian Y, Laufs U. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(5):380-388.
58. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, Gyberg V, De Backer G, Rydén L, et al. Time Trends in Lifestyle, Risk Factor Control, and Use of Evidence-Based Medications in Patients With Coronary Heart Disease in Europe: Results From 3 EUROASPIRE Surveys, 1999–2013. *Global Heart*. 2017;12(4):315.
59. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial

- hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):189-194.
60. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res*. 2008;49(2):394-398.
 61. Davignon J, Dubuc G. Statins and ezetimibe modulate plasma proprotein convertase subtilisin kexin-9 (PCSK9) levels. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009;120:163-173.
 62. Costet P, Hoffmann MM, Cariou B, Guyomarc'h Delasalle B, Konrad T, Winkler K. Plasma PCSK9 is increased by fenofibrate and atorvastatin in a non-additive fashion in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):246-251.
 63. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res*. 2010;51(9):2714-2721.
 64. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1842-1847.
 65. Bouchard MH, Dragomir A, Blais L, Berard A, Pilon D, Perreault S. Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):698-708.
 66. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297(2):177-186.
 67. Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):2973-2985.
 68. Kim MC, Cho JY, Jeong HC, Lee KH, Park KH, Sim DS, et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015;115(1):1-7.
 69. Poluzzi E, Strahinja P, Lanzoni M, Vargiu A, Silvani MC, Motola D, et al. Adherence to statin therapy and patients' cardiovascular risk: a pharmacoepidemiological study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(4):425-432.
 70. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1410-1421.
 71. Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, Fuster V, Sperling LS. Utilization of and Adherence to Guideline-Recommended Lipid-Lowering Therapy After Acute Coronary Syndrome: Opportunities for Improvement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(2):184-192.
 72. Sanz G, Fuster V. Prevention: Polypills for cardiovascular prevention: a step forward? *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(12):683-684.
 73. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(9):918-929.
 74. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403-414.
 75. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208-215.

76. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526-534.
77. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23.
78. Stroses ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-1022.
79. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016;32(7 Suppl):S35-65.
80. Fung V, Sinclair F, Wang H, Dailey D, Hsu J, Shaber R. Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *Perm J.* 2010;14(1):4-10.
81. Casula M, Tragni E, Catapano AL. Adherence to lipid-lowering treatment: the patient perspective. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:805-814.
82. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions.* 2008;8(6):373-418.
83. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.
84. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 12/2020). 2020.
85. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab (Praluent®) - Modul 3D. 2018.
86. Amgen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Evolocumab (Repatha®) - Modul 3A. 2018.
87. Amgen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Evolocumab (Repatha®) - Modul 3B. 2018.
88. Robert Koch Institut (RKI). Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts zu chronischen Krankheiten und ihren Bedingungen. 2004.
89. Robert Koch Institut (RKI). Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle). 2006.
90. Böhler S, Scharnagl H, Freisinger F, Stojakovic T, Glaesmer H, Klotsche J, et al. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. *Atherosclerosis.* 2007;190(2):397-407.
91. Steinhagen-Thiessen E, Bramlage P, Losch C, Hauner H, Schunkert H, Vogt A, et al. Dyslipidemia in primary care--prevalence, recognition, treatment and control: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:31.
92. Robert Koch Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. 2011.
93. Robert Koch Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. 2012.
94. Robert Koch Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. 2014.

95. Tiffe T, Wagner M, Rucker V, Morbach C, Gelbrich G, Stork S, et al. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):276.
96. Schmidt N, Schmidt B, Dressel A, Gergei I, Klotsche J, Pieper L, et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. *Atherosclerosis*. 2017;266:24-30.
97. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):407-420.
98. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9-17.
99. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Novartis Pharma GmbH. Methoden und Ergebnisse der Analyse von Verordnungsinformationen zur Herleitung der Zielpopulation von Inclisiran. 2020.
100. Becher H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47(10):617-626.
101. Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, Kruppert S, Kostev K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(10):459-466.
102. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE), Bundesärztekammer (BÄK). Ärztstatistik zum 31. Dezember 2018. 2018.
103. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). KM 6-Statistik - Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe (gestaltbare Tabelle). 2020 [Zuletzt aktualisiert 18.08.2020; abgerufen am 17.12.2020]; Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=81593142&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
104. Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online - Ergebnis 12411-0001: Bevölkerung in Deutschland. 2020 [Zuletzt aktualisiert 14.12.2020; abgerufen am 14.12.2020]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=3&levelid=1607933820038&levelid=1607933805725&step=2#abreadcrumb>.
105. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA cardiology*. 2017;2(1):47-54.
106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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. 2016.
107. Robert Koch Institut (RKI). Journal of Health Monitoring - Ausgabe März 2017. 2017.
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Evolocumab. 2016.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2018.
 110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2019.
 111. Richter H, Dombrowski S, Hamer H, Hadji P, Kostev K. Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc14.
 112. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. IMS PharmaScope® National - Kurzbeschreibung. 2020.
 113. Ertl J, Parhofer KG, Dippel F. Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland. *CardioVasc.* 2016;16(5):51-56.
 114. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, et al. Current insights into the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - Almost 5 years on. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:50-55.
 115. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2017;12(Suppl 1):44-49.
 116. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsbericht 2017 - Berichtsjahr 2016. 2017.
 117. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsbericht 2018 - Berichtsjahr 2017. 2018.
 118. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsbericht 2019 - Berichtsjahr 2018. 2019.
 119. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab. 2016.
 120. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Evolocumab. 2016.
 121. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. 2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inclisiran (Leqvio®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	Gesamte Zielpopulation	Erstes Jahr: 1x 3 Monate nach erster Gabe, anschließend alle 6 Monate Folgejahre: Alle 6 Monate (kontinuierlich)	Erstes Jahr: 3 Folgejahre: 2	1
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A1 und A2	1x täglich je 6 Filmtabletten oder 2-3x täglich je 2 Filmtabletten (kontinuierlich)	365	1
	Monotherapie			
	Teilpopulation A2 und A3	2x täglich je 3-4 Filmtabletten (max. 7 pro Tag) (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	1-6x täglich je 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (z.B. Ezeti mib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

<ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation A1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung • Teilpopulation A2: Evolocumab oder LDL-Apherese als „ultima ratio“, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie • Teilpopulation A3: Andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A1 und A2	1x täglich je 6 Filmtabletten oder 2-3x täglich je 2 Filmtabletten (kontinuierlich)	365	1
	Monotherapie			
	Teilpopulation A2 und A3	2x täglich je 3-4 Filmtabletten (max. 7 pro Tag) (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	1-6x täglich je 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilpopulation A2	14-tägig bis 2x pro Woche	26-104	1
PCSK9-Hemmer				
Evolocumab (Repatha®) Injektionslösung im Fertigpen/ in einer Patrone	Teilpopulation A2	1x monatlich 1 Injektion oder 1x alle 2 Wochen 1 Injektion (zyklisch)	12 oder 26	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierlich bzw. zyklisch anzuwendende Dauertherapien mit jeweils individuell festzulegenden Dosierungen. Die Frequenz der LDL-Apherese in Teilpopulation A2 wird individuell angepasst und 14-tägig bis 2x wöchentlich durchgeführt (1).

Zu bewertendes Arzneimittel

Inclisiran (Leqvio®)

Gemäß der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Inclisiran (Leqvio®) 1x zu Beginn der Therapie, 3 Monate danach und anschließend alle 6 Monate (2). Daraus ergeben sich 3 Behandlungen pro Patient pro Jahr im ersten Jahr und 2 Behandlungen pro Patient pro Jahr in den Folgejahren.

Statine

In Teilpopulation A1 ist Inclisiran nur dann indiziert, falls mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden. Somit muss eine maximal verträgliche Statintherapie sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen. Bei Teilpopulation A3 sind Statine hingegen kontraindiziert oder werden nicht vertragen, weshalb sie in die Kostenberechnung für diese Teilpopulation nicht mit einfließen. Für die Teilpopulation A2 können Statine sowie weitere lipidsenkende Therapien ggf. zusätzlich zur Apherese im Rahmen einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätetischen lipidsenkenden Therapie angewendet werden.

Die Statine sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst, und sind durch Festbetragskalkulationen preislich vergleichbar. Für die Kostendarstellung wird im Folgenden beispielhaft Simvastatin, als das am häufigsten verordnete Statin, berücksichtigt (3).

Simvastatin (Simvahexal®)

Den Angaben in der Fachinformation folgend beträgt die empfohlene Dosis 1x täglich 5 mg bis 80 mg. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (4). Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare Statin-Dosis vorauszusetzen ist, wird für die Kostenkalkulation näherungsweise die Spanne des Dosierungsbereiches auf 40 mg bis 80 mg eingegrenzt.

Weitere lipidmodifizierende Therapie

Die gegebenenfalls zusätzlich durchgeführte lipidmodifizierende Therapie kann mit Hilfe der Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze: Colesevelam, Colestyramin) oder dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib erfolgen.

Gallensäure-Komplexbildner

Die Gallensäure-Komplexbildner können laut Fachinformation sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch als Kombinationstherapie mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib verabreicht werden. Somit sind die Gallensäure-Komplexbildner für alle drei Teilpopulationen eine geeignete Therapieoption.

Colesevelam (Cholestagel®)

Bei der Therapie mit dem Gallensäuren-Komplexbildner Colesevelam (Cholestagel®) sind im Rahmen der Kombinationstherapie mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib, 4 bis 6 Tabletten à 625 mg pro Tag zulässig, wobei 2x täglich 3 Tabletten oder 1x täglich 6 Tabletten eingenommen werden können (Teilpopulationen A1 und A2). Im Rahmen der Monotherapie, wenn eine Statingabe kontraindiziert ist, sollen Patienten 6 bis 7 Tabletten à 625 mg pro Tag erhalten (Teilpopulation A3). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2x täglich 3 Tabletten oder 1x täglich 6 Tabletten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 7 Tabletten (5). Bei beiden Therapieschemata ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)

Im Rahmen der Therapie mit Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) ist laut Fachinformation sowohl bei der Mono- als auch bei der Kombinationstherapie die 1 bis 6x tägliche Gabe eines Dosisbeutels à 4 g zulässig (Teilpopulationen A1-A3) (6). Auch hier betragen die Behandlungstage 365 pro Patient pro Jahr.

Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)

Ezetimib (Ezetimib Hexal®)

Die Fachinformation des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib (Ezetimib Hexal®) sieht eine 1x tägliche Gabe von 10 mg sowohl in der Monotherapie als auch der Kombination mit einem Statin vor (7). Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation A1

Für die maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie werden Statine, Statine in Kombination mit Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildnern sowie Cholesterinresorptionshemmern verwendet. Bezüglich der Behandlungsdauer ergeben sich keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen.

Teilpopulation A2

LDL-Apherese

Bei der LDL-Apherese legt der behandelnde Arzt das Behandlungsintervall patientenindividuell fest. In der Regel wird die LDL-Apherese alle zwei Wochen oder wöchentlich durchgeführt (1). Es gibt aber auch Patienten mit einer besonders schweren Form von primärer Hypercholesterinämie, die mit einer 2x wöchentlichen Frequenz – sofern verfügbar und toleriert – behandelt werden. So zeigt eine Auswertung von 348 deutschen

Apherese-Patienten, dass mehr als jeder fünfte Patient häufiger als 1x pro Woche eine Apherese-Behandlung erhält (bei 6,3 % der Patienten 6x pro Monat und bei 16,7 % 2x pro Woche) (1). Folglich wird bei der Anwendung der LDL-Apherese von 26 bis 104 Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr ausgegangen.

PCSK9-Hemmer

Evolocumab (Repatha®)

Des Weiteren gibt es in der Teilpopulation A2 mit Evolocumab (Repatha®), als einzigen derzeit auf dem deutschen Markt verfügbaren PCSK9-Hemmer, eine weitere Behandlungsoption, die vom G-BA neben der Apherese als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird. Die Dosierung bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bei Erwachsenen entspricht laut Fachinformation entweder 1x 140 mg alle 2 Wochen oder 1x 420 mg je Monat. Beide Dosen sind klinisch gleichwertig (8). Somit ergeben sich 26 oder 12 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Für die ggf. zusätzlich durchgeführte maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie ergeben sich bezüglich der Behandlungsdauer keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen.

Teilpopulation A3

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gallensäuren-Komplexbildner und Cholesterinresorptionshemmer) ergeben sich bezüglich der Behandlungsdauer keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Inclisiran (Leqvio®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	Gesamte Zielpopulation	1x 3 Monate nach erster Vergabe, anschließend alle 6 Monate	3 oder 2
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A1 und A2	1x täglich 6 Filmtabletten oder 2-3x täglich je 2 Filmtabletten (kontinuierlich)	365
	Monotherapie		
	Teilpopulation A2 und A3	2x täglich je 3-4 Filmtabletten (max. 7 pro Tag) (kontinuierlich)	365
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	1-6x täglich je 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation A1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung • Teilpopulation A2: Evolocumab oder LDL-Apherese als „ultima ratio“, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie • Teilpopulation A3: Andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie 			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A1 und A2	1x täglich 6 Filmtabletten oder 2-3x täglich je 2	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Filmtabletten (kontinuierlich)	
	Monotherapie		
	Teilpopulation A2 und A3	2x täglich je 3-4 Filmtabletten (max. 7 pro Tag) (kontinuierlich)	365
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	1-6x täglich je 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	Teilpopulation A2	14-tägig bis 2x pro Woche	26-104
PCSK9-Hemmer			
Evolocumab (Repatha®) Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone	Teilpopulation A2	1x monatlich 1 Injektion oder 1x alle 2 Wochen 1 Injektion (zyklisch)	12 oder 26
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Anzahl der Behandlungstage beträgt bei Inclisiran (Leqvio®) pro Patient und pro Jahr 3 im ersten Jahr und 2 in den Folgejahren. Bei der LDL-Apherese, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation A2 relevant ist, ergeben sich 26 bis 104 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr. Weiterhin ergeben sich in der Teilpopulation A2 für Evolocumab (Repatha®) laut Angaben in der Fachinformation 12 (1x je Monat) oder 26 (1x alle 2 Wochen) Behandlungstage. Bei allen 3 anderen Therapieoptionen resultieren demgegenüber 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inclisiran (Leqvio®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	Gesamte Zielpopulation	Erstes Jahr: 3 Folgejahre: 2	1x 284 mg	Erstes Jahr: 852 mg (3 Fertigspritzen) Folgejahre: 568 mg (2 Fertigspritzen)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	365	1x 40 mg – 1x 80 mg (täglich)	14.600 mg – 29.200 mg (365 Filmtabletten)
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A1 und A2	365	4x 625 mg – 6x 625 mg (täglich)	912.500 mg - 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Filmtabletten)
	Monotherapie			
	Teilpopulation A2 und A3	365	6x 625 mg – 7x 625 mg (täglich)	1.368.750 mg – 1.596.875 mg (2.190 – 2.555 Filmtabletten)

Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	365	1x 4 g – 6x 4 g (täglich)	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	365	1x 10 mg (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation A1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung • Teilpopulation A2: Evolocumab oder LDL-Apherese als „ultima ratio“, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie • Teilpopulation A3: Andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	365	1x 40 mg – 1x 80 mg (täglich)	14.600 mg – 29.200 mg (365 Filmtabletten)
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A1 und A2	365	4x 625 mg – 6x 625 mg (täglich)	912.500 mg – 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Filmtabletten)
	Monotherapie			
	Teilpopulation A2 und A3	365	6x 625 mg – 7x 625 mg (täglich)	1.368.750 mg – 1.596.875 mg (2.190 – 2.555 Filmtabletten)
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	365	1x 4 g – 6x 4g (täglich)	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	365	1x 10 mg (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilpopulation	26 – 104	Patientenindividuell,	26 bis 104

	A2		alle 14 Tage bis 2x pro Woche	Behandlungen
PCSK9-Hemmer				
Evolocumab (Repatha®) Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone	Teilpopulation A2	12 oder 26	1x 420 mg jeden Monat oder 1x 140 mg alle 2 Wochen	5.040 mg oder 3.640 mg (12 Injektionslösungen einer Patrone oder 26 Injektionslösungen in einem Fertigpen)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde, mit Ausnahme der LDL-Apherese, den aktuellen Fachinformationen entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Inclisiran (Leqvio®)

Für das zu bewertende Arzneimittel Inclisiran (Leqvio®) sieht die Fachinformation eine Gabe von 3x 284 mg im ersten Jahr und 2x 284 in den Folgejahren vor (2). Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 852 mg (= 284 mg x 3 Behandlungstage) im ersten Jahr und 568 mg (= 284 mg x 2 Behandlungstage). Dies entspricht 2 bis 3 Fertigspritzen pro Patient pro Jahr.

Statine

Simvastatin (Simvahexal®)

Für Simvastatin (Simvahexal®) beträgt die Dosierung laut Fachinformation 1x täglich 5 mg bis 80 mg (4). Der im vorliegenden Fall betrachtete Dosierungsbereich von 1x täglich 40 mg bis 80 mg entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.600 mg (= 40 mg x 365 Tage) bis 29.200 mg (= 80 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Weitere lipidmodifizierende Therapie

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)

Colesevelam (Cholestagel®)

Bei der Therapie mit Colesevelam (Cholestagel®) sind in Kombination mit einem Statin oder Ezetimib 4 bis 6 Filmtabletten à 625 mg am Tag zulässig (5). Daraus resultiert ein entsprechender durchschnittlicher Verbrauch pro Jahr in Höhe von 912.500 mg (= 4x 625 mg x 365 Tage) bis 1.368.750 mg (= 6x 625 mg x 365 Tage). Dies ergibt insgesamt 1.460 bis 2.190 Filmtabletten pro Patient pro Jahr.

Für Colesevelam (Cholestagel®) liegt die empfohlene Tagesdosis laut Fachinformation bei einer Monotherapie bei 6 bis 7 Filmtabletten à 625 mg täglich (5). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.368.750 mg (= 6x 625 mg x 365 Tage) bis 1.596.875 mg (= 7x 625 mg x 365 Tage) und 2.190 bis 2.555 Filmtabletten pro Patient pro Jahr.

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)

Im Rahmen der Therapie mit Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) sind laut Fachinformation bei einer Monotherapie 1 bis 4 Dosisbeutel zulässig, falls erforderlich kann auf 6 Dosisbeutel erhöht werden. Auch bei der Kombinationstherapie liegt die empfohlene Tagesdosis bei 1 bis 6 Dosisbeuteln täglich (6). Daraus ergibt sich sowohl bei der Mono- als auch bei der Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.460 g (= 1x 4 g x 365 Tage) bis 8.760 g (= 6x 4 g x 365 Tage) und 365 bis 2.190 Dosisbeutel pro Patient pro Jahr.

Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib (Ezetimib Hexal®)

Die Fachinformation von Ezetimib (Ezetimib Hexal®) sieht die 1x tägliche Gabe von 10 mg Ezetimib vor (7). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die in Tabelle 3-25 aufgeführten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilpopulation A1 und A3 zeigen sich gleiche Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient wie im vorhergehenden Abschnitt zum bewertenden Arzneimittel.

Bei der LDL-Apherese in Teilpopulation A2 wird von 26 bis 104 Apherese-Behandlungen pro Jahr ausgegangen (1).

Für Evolocumab (Repatha®) beträgt die empfohlene Dosierung laut Fachinformation 1x 140 mg alle 2 Wochen oder 1x 420 mg im Monat (8). Es ergeben sich für die Teilpopulation A2 somit Jahresdurchschnittsverbräuche von 5.040 mg (= 420 mg x 12 Tage) oder 3.640 mg (= 140 mg x 26 Tage) pro Patient pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme

der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Inclisiran (Leqvio®)	PZN: 16701058 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze AVP: 2.896,10	2.732,21 [1,77; 162,12]
Simvastatin (z.B. Simvahexal®)	PZN: 2846669 40 mg Filmtabletten (100 Stück) Festbetrag: 21,43	18,84 [1,77; 0,82]
	PZN: 624410 80 mg Tabletten (100 Stück) Festbetrag: 30,18	26,90 [1,77; 1,51]
Colesevelam (Cholestagel®)	PZN: 3390728 625 mg Filmtabletten (180 Stück) AVP: 205,37	192,84 [1,77; 10,76]
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	PZN: 01274018 Dosisbeutel mit je 4,68 g Pulver zur Herstellung einer Suspension (entspricht 4 g des Wirkstoffes Colestyramin) (100 Stück) Festbetrag: 66,47	60,32 [1,77; 4,38]
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®)	PZN: 13781789 10 mg Tabletten (100 Stück) Festbetrag: 45,43	40,94 [1,77; 2,72]
LDL-Apherese (Sachkostenpauschale + GOP 13620)	-	885,57 - 1.211,37 pro LDL-Apherese-Behandlung
Evolocumab (Repatha®)	PZN: 11158313 140 mg Injektionslösung i.e. Fertigpen (6 Stück) AVP: 1.433,63	1.353,1 [1,77; 78,76]
	PZN: 11158313 420 mg Injektionslösung i.e. Patrone + autom.	1.464,34 [1,77; 85,33]

	Minidosierer (3 Stück) AVP: 1.551,44	
--	--	--

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-26 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenverkaufspreise (AVP) bzw. Festbeträge der ausgewählten Packungen, die der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2021) entnommen wurden (9). Es wurde jeweils die Packung eines Präparats ausgewählt, die im Hinblick auf den benötigten Verbrauch (siehe Tabelle 3-25) die kostengünstigste Alternative darstellt. Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen AVP bzw. Festbetrag abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel; es wird dem bisherigen Vorgehen des G-BA gefolgt, indem bei generischen Festbetragsarzneimitteln der Rabatt von 10 % auf den Herstellerabgabepreis abgezogen wird, auch wenn dieser für einige Arzneimittel in der Realität entfällt oder höher bzw. niedriger ist),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte).

Da Inclisiran (Leqvio®) zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet war, wurden die Angaben zu Inclisiran der Meldebestätigung der Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH entnommen (10).

Inclisiran (Leqvio®)

Der AVP von Inclisiran (Leqvio®) beträgt in der wirtschaftlichsten Packungsgröße von 1 Einheit 2.896,10 €. Der GKV entstehen nach Abzug des Herstellerrabatts gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (162,12 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) tatsächliche Kosten in Höhe von 2.732,21 €

Simvastatin (Simvahexal®)

Der Festbetrag von Simvastatin (z. B. Simvahexal®) beträgt für die wirtschaftlichste 40 mg Packung 21,43 €. Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,82 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV Kosten in Höhe von 18,84 € pro Packung. Für die 80 mg Handelsform beträgt der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung 30,18 €. Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,51 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV Kosten in Höhe von 26,90 € pro Packung.

Colesevelam (Cholestagel®)

Bei Colesevelam (Cholestagel®) beträgt der AVP für die wirtschaftlichste Packung 205,37 € Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (10,76 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) resultieren Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 192,84 € pro Packung.

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)

Bei Colestyramin (z. B. Quantalan® zuckerfrei) beläuft sich der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung auf 66,47 € Der GKV entstehen nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (4,38 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 60,32 €

Ezetimib (Ezetimib Hexal®)

Bei Ezetimib (z. B. Ezetimib Hexal®) beträgt der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung 45,43 € Der GKV entstehen nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (2,72 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 40,94 €

LDL-Apherese

Die Kosten für die ambulant durchgeführten LDL-Apheresen setzen sich aus der EBM-Ziffer GOP 13620 „Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese [...] ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“ in Höhe von 16,37 € (149 Punkte, Punktwert für das Kalenderjahr 2020: 0,109871 €) (11) und der Sachkostenpauschale zusammen. Die Sachkosten für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese werden außerhalb der budgetierten Gesamtvergütung auf Landesebene mit der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) oder direkt mit der Krankenkasse des Patienten in Form einer Pauschale abgerechnet. Dies erfordert die patientenindividuelle Genehmigung zur Durchführung einer LDL-Apherese durch die Krankenversicherung. Die Pauschalen unterscheiden sich zwischen den KVen je nach LDL-Apherese-Verfahren und Kassenart. Eine Auflistung der frei verfügbaren Kostenpauschalen der einzelnen KVen erfolgt in Tabelle 3-27. Welches LDL-Apherese-Verfahren bei schwerer Hypercholesterinämie im Einzelfall Anwendung findet, entscheiden gemäß der „Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ der behandelnde und der begutachtende Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots (12). Aus diesem Grund werden die Kosten hier als Spanne dargestellt. Demnach ergibt sich für die Sachkostenpauschale eine Spanne von 869,20 € - 1.195,00 € Insgesamt ergibt sich für die LDL-Apherese eine Kostenspanne zwischen 885,57 € und 1.211,37 € (Sachkostenpauschale und GOP 13620).

Stationär durchgeführte LDL-Apheresen werden über das bewertete Zusatzentgelt ZE61 1.014,04 € (13) abgerechnet und liegen in der Preisspanne für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese.

Tabelle 3-27: Kostenpauschalen der KVen für LDL-Apherese

Kassenärztliche Vereinigung	Sachkostenpauschale der LDL-Apherese in €	Anmerkung
KV Baden-Württemberg	884,50 - 884,54	- 869,20 € für LDL-Apherese - 15,30 € / 15,34 € Zuschlag Neugeräte
KV Berlin	946,00 – 997,00	- 946,00 € für Kaskadenfiltration, Membrandifferentialfiltration - 997,00 € für Immunadsorption, Kaneka/ Dextrasulfatadsorption, DALI und H.E.L.P.-Verfahren
KV Bremen	900,00 – 1.195,00	- 900,00 € für Kaskadenfiltration - 1.195,00 € für H.E.L.P.-Dialyse
KV Hamburg	869,20 – 871,45	- 869,20 € für LDL-Apherese-Verfahren - 871,45 € für H.E.L.P.-Apherese
KV Hessen	1.050,00 – 1.124,00	- 1.050,00 € für LDL-Apherese (BKK, Knappschaft); - 1.124,00 € für LDL-Apherese (IKK, LKK, KK Gartenbau)
KV Niedersachsen	1.022,58 – 1.124,84	- 1.022,58 € für LDL-Apherese - 1.124,84 € für H.E.L.P.-Dialyse
KV Nordrhein	894,76 – 910,10	- 894,76 € für Kaskadenfiltration; - 910,10 € für LDL-Apherese
KV Saarland	920,33	- 920,33 € für LDL-Apherese
KV Sachsen	985,00	Preisvereinbarung zwischen KV Sachsen und AOK Sachsen, BKK-Landesverband Ost, IKK Sachsen, Bundesknappschaft, Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V. Landesvertretung Sachsen, AEV-Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Landesvertretung Sachsen
KV Thüringen	1.022,58	- LDL-Apherese

Evolocumab (Repatha®)

Der AVP für Evolocumab (Repatha®) beträgt für die wirtschaftlichste Packung mit 140 mg im Fertigpen 1.433,63 € Nach Abzug des Herstellerrabatts gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (78,76 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV Kosten in Höhe von 1.353,10 € pro Packung. Für die 420 mg Handelsform in einer Patrone mit automatischem Minidosierer beträgt der AVP für die wirtschaftlichste Packung 1.551,44 € Nach Abzug des Herstellerrabatts gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (85,33 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV Kosten in Höhe von 1.464,34 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inclisiran (Leqvio®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A1 und A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
	Monotherapie			
	Teilpopulation A2 und A3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation A1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung • Teilpopulation A2: Evolocumab oder LDL-Apherese als „ultima ratio“, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie • Teilpopulation A3: Andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie			
	Teilpopulation A1 und A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
	Monotherapie			
	Teilpopulation A2 und A3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0

Suspension zum Einnehmen				
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilpopulation A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
PCSK9-Hemmer				
Evolocumab (Repatha®) Injektionslösung in einem Fertigen/ in einer Patrone	Teilpopulation A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Als Grundlage zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienen die aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Zu bewertendes Arzneimittel: Inclisiran (Leqvio®)

Für das zu bewertende Arzneimittel entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA berücksichtigte in den Verfahren zu Alirocumab und Evolocumab keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Zusammenhang mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien (14, 15). Diesem Vorgehen wird auch im vorliegenden Fall gefolgt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-29 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €
Zu bewertendes Arzneimittel			
Inclisiran (Leqvio®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestigel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A1 und A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
	Monotherapie		
	Teilpopulation A2 und A3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®) Tabletten	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation A1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung • Teilpopulation A2: Evolocumab oder LDL-Apherese als „ultima ratio“, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie • Teilpopulation A3: Andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie 			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Simvastatin (z.B. Simvahexal®) Filmtabletten	Teilpopulation A1 und A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestigel®) Filmtabletten	Kombinationstherapie		
	Teilpopulation A1 und A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
	Monotherapie		
	Teilpopulation A2 und A3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®)	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0

Tabletten			
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	Teilpopulation A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
PCSK9-Hemmer			
Evolocumab (Repatha®) Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone	Teilpopulation A2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inclisiran (Leqvio®)	Gesamte Zielpopulation	Erstes Jahr:			
		8.196,63	0	0	8.196,63
		Folgejahre:			
		5.464,42	0	0	5.464,42
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)					
Simvastatin (z.B. Simvahexal®)	Teilpopulation A1 und A2	68,77 - 98,19	0	0	68,77 - 98,19
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie					

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)					
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A1 und A2	1.564,15 - 2.346,22	0	0	1.564,15 - 2.346,22
	Monotherapie				
	Teilpopulation A2 und A3	2.346,22 - 2.737,26	0	0	2.346,22 - 2.737,26
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Gesamtes Anwendungs- gebiet	220,17 - 1.321,01	0	0	220,17 - 1.321,01
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)					
Ezetimib (z.B. Ezetimib Hexal®)	Gesamtes Anwendungs- gebiet	149,43	0	0	149,43
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation A1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung • Teilpopulation A2: Evolocumab oder LDL-Apherese als „ultima ratio“, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie • Teilpopulation A3: Andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie 					
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)					
Simvastatin (z.B. Simvahexal®)	Teilpopulation A1 und A2	68,77 - 98,19	0	0	68,77 - 98,19
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie					
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)					
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie				
	Teilpopulation A1 und A2	1.564,15 - 2.346,22	0	0	1.564,15 - 2.346,22
	Monotherapie				
	Teilpopulation A2 und A3	2.346,22 - 2.737,26	0	0	2.346,22 - 2.737,26
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Gesamtes Anwendungs- gebiet	220,17 - 1.321,01	0	0	220,17 - 1.321,01
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)					
Ezetimib (Ezetimib Hexal®)	Gesamtes Anwendungs- gebiet	149,43	0	0	149,43
LDL-Apherese					
LDL- Apherese	Teilpopulation A2	23.024,82 - 125.982,48	0	0	23.024,82 - 125.982,48
PCSK9-Hemmer					

Evolocumab (Repatha®)	Teilpopulation A2	5.857,36 - 5.879,54	0	0	5.857,36 - 5.879,54
--------------------------	----------------------	------------------------	---	---	---------------------

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert (16).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Teilpopulation A1

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

Basierend auf den derzeit vorliegenden Studien kann gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Teilpopulation nach den Anforderungen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung kein Zusatznutzen belegt werden. Aus diesem Grund ist es derzeit nicht anzunehmen, dass in dieser Patientenpopulation relevante Versorgungsanteile in der GKV mit Inclisiran behandelt werden können.

Teilpopulation A2

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

Basierend auf den derzeit vorliegenden Studien kann gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Teilpopulation nach den Anforderungen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung kein Zusatznutzen belegt werden. Sollte der G-BA für Inclisiran analog zu den PCSK9-Hemmern in der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie eine Verordnungseinschränkung beschließen, könnte diese Teilpopulation mit Inclisiran behandelt werden, wenn ein Erstattungsbetrag für diese Teilpopulation verhandelt werden kann.

In einem solchen Fall schätzen wir, dass nach einem Zeitraum von drei Jahren nach der Markteinführung ca. 7.000 GKV-Patienten mit Inclisiran behandelt werden. Dies ist damit begründet, dass durch die in 2019 eingeführten niedrigeren LDL-C-Zielwerte in den Leitlinien (17) weiterhin ein erhöhter Behandlungsbedarf besteht, wenn Patienten diese Zielwerte mit den oralen lipidsenkenden Therapien nicht erreichen können. Ferner ist zu erwarten, dass ein Teil der Patienten, der bisher mit den monoklonalen Antikörpern zur PCSK9-Hemmung behandelt wurde, auf Inclisiran umgestellt wird. Inclisiran zeigt eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit (2): In der gepoolten Analyse der Phase III-Studien wurde mit subkutan verabreichtem Inclisiran bereits an Tag 90 eine LDL-C-Senkung um 50 % bis 55 % erreicht. Der Anteil der Patienten, welche die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen an der Injektionsstelle abbrechen, betrug 0,2 %. In der Dauertherapie muss Inclisiran lediglich zweimal jährlich appliziert werden (2). Unter Berücksichtigung der möglichen Patientenpräferenzen stellt dies gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Vorteil dar.

Teilpopulation A3

(Erwachsene Patienten 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)

Basierend auf den derzeit vorliegenden Studien kann gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Teilpopulation nach den Anforderungen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung kein Zusatznutzen belegt werden. Aus diesem Grund ist es derzeit nicht anzunehmen, dass in dieser Patientenpopulation relevante Versorgungsanteile in der GKV mit Inclisiran behandelt werden können.

Bis auf eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der enthaltenen sonstigen Bestandteile bestehen keine Gegenanzeigen (2), so dass nur sehr wenige Patienten aufgrund von Gegenanzeigen nicht mit dem Arzneimittel behandelt werden könnten.

Da es sich bei der Behandlung der hier betrachteten Dyslipidämien eher um eine Dauertherapie eines chronischen Erkrankungsbildes handelt, ist vor allem ein Einsatz im ambulanten Versorgungsbereich zu erwarten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich keine Änderungen. Wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, wird in der Zielpopulation insgesamt nur ein sehr geringer Versorgungsanteil in der GKV erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.3 hat zum Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die relevanten Informationen zu Dosierungen und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (Leqvio®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen. Die Angaben zur nicht-medikamentösen LDL-Apherese wurden einer Auswertung von 348 deutschen Apherese-Patienten entnommen (1).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe, zuletzt abgefragt am 15.01.2021, sowie der Meldebestätigung für Inclisiran (Leqvio®) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt. Die Angaben zur LDL-Apherese wurden aus dem EBM Katalog der KBV und frei verfügbaren Kostenpauschalen der einzelnen KVen ermittelt. Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mühlbacher AC, Sadler A, Dippel FW, Juhnke C. Treatment Preferences in Germany Differ Among Apheresis Patients with Severe Hypercholesterolemia. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(4):477-493.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 12/2020). 2020.
3. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. *Arzneiverordnungs-Report 2019*: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2020.
4. Hexal AG. Fachinformation SimvaHEXAL® Filmtabletten (Stand 05/2018). 2018.
5. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Cholestagel® 625 mg Filmtabletten (Stand 11/2018). 2018.
6. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Quantalan® zuckerfrei (Stand 05/2019). 2019.
7. Hexal AG. Fachinformation Ezetimib HEXAL® 10 mg Tabletten (Stand 02/2019). 2019.
8. Amgen GmbH. Fachinformation: Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone (Stand 04/2020). 2020.
9. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe® Online 4.0 (Stand: 15.01.2021). 2021 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 15.01.2021]; Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
10. Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH (IFA). Auftragsbestätigung Veröffentlichung Leqvio. 2021.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2020. 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [zuletzt geändert am 18. Juni 2020]. 2020.
13. InEK GmbH. Fallpauschalen-Katalog 2020. 2020.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2018.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2019.
16. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen der Jahrestherapiekosten. 2021.
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Leqvio® entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Leqvio® weist keine besonderen Anforderungen auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Inclisiran ist zur Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen. Besondere Anforderungen an die Qualifikation des weiteren medizinischen Personals bestehen nicht.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung, für die Leqvio® zugelassen ist, handelt es sich bei der Therapiedauer um eine Langzeittherapie.

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.

Jede 284 mg-Dosis wird in einer einzelnen Fertigspritze verabreicht, die nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt ist. Anweisungen zur korrekten Injektion sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.

Inclisiran ist zur Verabreichung durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

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 – Inclisiran ist zu Beginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate zu verabreichen.

Inclisiran kann unmittelbar nach der letzten Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 gegeben werden. Um die LDL-C-Senkung aufrechtzuerhalten, wird empfohlen, Inclisiran innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 zu verabreichen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

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.

Leqvio[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit geringer (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor. Inclisiran sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit geringer, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Inclisiran bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Inclisiran sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Inclisiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Inclisiran während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Inclisiran in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Inclisiran in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Inclisiran verzichtet werden soll/die Behandlung mit Inclisiran zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Inclisiran auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Bei gesunden Probanden, die Inclisiran in Dosen erhielten, welche dem bis zu 3-Fachen der therapeutischen Dosis entsprachen, wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet. 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.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Inclisiran ist kein Substrat für gängige Wirkstofftransporter und, obwohl keine In-vitro-Studien durchgeführt wurden, ist nicht zu erwarten, dass es ein Substrat für Cytochrom P450 ist. Inclisiran ist kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen oder gängigen Wirkstofftransportern. Daher sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Inclisiran und anderen Arzneimitteln zu erwarten. Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atorvastatin, Rosuvastatin oder anderen Statinen erwartet.

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

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Leqvio® ist verschreibungspflichtig (2).

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

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex II d des EPAR (2). Dort ist Folgendes aufgeführt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderungen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU-Safety-Risk-Management-Plan (EU-RMP) beschrieben (3).

Spezifische Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Leqvio® in Bezug auf die im RMP genannten Sicherheitsaspekte sind in die Fachinformation aufzunehmen (Abschnitt 3.4.1). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-32 aufgeführt.

Tabelle 3-32: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Wichtige fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheitsdaten	Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.	keine Angaben
Anwendung bei Schwangeren und stillenden Frauen	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben.	<p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u> Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Inclisiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Inclisiran während der Schwangerschaft vermieden werden.</p> <p><u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Inclisiran in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Inclisiran in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Inclisiran verzichtet werden soll/die Behandlung mit Inclisiran zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.
Anwendung bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben.	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Besondere Patientengruppen</u></p> <p><u>Patienten mit Leberfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit geringer (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Inclisiran sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Besondere Patientengruppen</u></p> <p><u>Leberfunktionsstörung</u></p> <p>Eine pharmakokinetische Analyse der Daten einer speziellen Studie zu Leberfunktionsstörungen ergab bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung einen Anstieg der C_{max} von Inclisiran um das etwa 1,1- bzw. 2,1-Fache und einen Anstieg der AUC von Inclisiran um das etwa 1,3- bzw. 2,0-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Trotz der vorübergehend höheren Inclisiran-Expositionen im Plasma war die LDL-C-Senkung in den mit Inclisiran behandelten Patientengruppen mit normaler Leberfunktion und leichter Leberfunktionsstörung vergleichbar. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren die PCSK9-Ausgangswerte beträchtlich niedriger und die LDL-C-Senkung geringer als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Anwendung von Leqvio bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht.</p>

Die Informationsbereitstellung über Sicherheitsbedenken und die Maßnahmen zur Reduktion stellen für Ärzte und/oder Patienten ein wichtiges Instrument der Risikominimierung dar. Für Leqvio® beinhaltet die Informationsbereitstellung Informationen, die in die Fachinformation aufgenommen wurden und in der Packungsbeilage enthalten sind (Routine-Risikominimierung).

Des Weiteren wird in der Fachinformation dargestellt, dass Leqvio® der Verschreibungspflicht unterliegt, was auch als übergeordnete risikominimierende Maßnahme im RMP vermerkt ist.

Bei allen oben genannten Risiken werden Routinepharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Diese Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen – auch externen Sicherheitsdatenbanken – zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

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

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Leqvio® (Stand: 12/2020), der EPAR inklusive Annex I, Iib und Iid sowie der EU-RMP verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 12/2020). 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Leqvio - Annex I - III. 2020.
3. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (Inclisiran). 2020.

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

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

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

Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Dezember 2020 (1)

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

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand: 4. Quartal 2020

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 12/2020). 2020.