



IQWiG-Berichte – Nr. 1033

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

Dossierbewertung

Auftrag: A20-92
Version: 1.0
Stand: 28.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.10.2020

Interne Auftragsnummer

A20-92

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Georg Schlieper

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Marco Knellingen
- Petra Kohlepp
- Min Ripoll
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Bempedoinsäure, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung, NCT02666664, NCT02988115, NCT02991118

Keywords: Bempedoic Acid, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment, NCT02666664, NCT02988115, NCT02991118

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	17
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	18
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	19
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	19
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	26
3.2.1 Behandlungsdauer	26
3.2.2 Verbrauch	26

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6	Versorgungsanteile	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	29
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
5	Literatur	34
Anhang A	Ergänzende Darstellung der Studien HARMONY und WISDOM	38
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	55

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure.....	3
Tabelle 3: Bempedoinsäure – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure.....	7
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie	9
Tabelle 6: Bempedoinsäure – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 7: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2	23
Tabelle 8: Bempedoinsäure – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	29
Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	30
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie	38
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie.....	40
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie.....	43
Tabelle 14: Vorherige lipidsenkende Therapie – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie.....	45
Tabelle 15: Vorherige lipidsenkende Therapie – RCT, direkter Vergleich (WISDOM): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie.....	47
Tabelle 16: Lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn (Hintergrundtherapie) – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie	48
Tabelle 17: Lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn (Hintergrundtherapie) – RCT, direkter Vergleich (WISDOM): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie	50
Tabelle 18: Zusätzliche begleitende lipidsenkende Therapie nach der Randomisierung – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie	52
Tabelle 19: Zusätzliche begleitende lipidsenkende Therapie nach der Randomisierung – RCT, direkter Vergleich (WISDOM): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie	54

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mittlerer LDL-C-Wert in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvsiste und der Behandlung in der Studie HARMONY (Full Analysis Set).....	13
Abbildung 2: Mittlerer LDL-C-Wert in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvsiste und der Behandlung in der Studie WISDOM (Full Analysis Set)	13
Abbildung 3: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCVD	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bempedoinsäure gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2020 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bempedoinsäure gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung die RCTs CLEAR HARMONY (im Folgenden als Studie HARMONY benannt), CLEAR WISDOM (im Folgenden als Studie WISDOM benannt) und CLEAR SERENITY (im Folgenden als Studie SERENITY benannt). Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Studien HARMONY und WISDOM heran. Die Studie SERENITY stellt der pU lediglich ergänzend dar, da unter anderem die Studiendauer von 24 Wochen eine Langzeitbehandlung nicht adäquat abbilde. Das Vorgehen des pU, die Studie SERENITY nicht in die Nutzenbewertung einzuschließen, ist sachgerecht. Allerdings sind auch die vom pU eingeschlossenen Studien HARMONY und WISDOM für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure nicht geeignet.

Bei den Studien HARMONY und WISDOM handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien zum Vergleich von Bempedoinsäure mit Placebo, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (definiert als atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung [ASCVD] oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [HeFH]), deren Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert unter bestehender lipidsenkender Therapie nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Studien HARMONY und WISDOM sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Bempedoinsäure abzuleiten, da die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA nicht umgesetzt ist.

Während bei den Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in beiden Studien eine Therapieeskalation durch die Verabreichung von Bempedoinsäure erfolgte, führten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ihre unzureichende lipidsenkende Hintergrundtherapie fort. Erst ab Woche 24 war unter der Voraussetzung, dass definierte LDL-C-Schwellenwerte (> 170 mg/dl und ≥ 25 % erhöht gegenüber Studienbeginn) überschritten wurden, eine Anpassung der Hintergrundtherapie möglich. Damit war im Placeboarm erst nach etwa der Hälfte der Behandlungsdauer und nur bei einer Verschlechterung der bereits zu Studienbeginn unzureichend kontrollierten LDL-C-Werte eine Therapieanpassung im Sinne einer Rescue-Therapie erlaubt. Nach Randomisierung wurde im Vergleichsarm bei lediglich 9 % (Studie WISDOM) bzw. 10 % (Studie HARMONY) der Patientinnen und Patienten eine Anpassung der lipidsenkenden Therapie vorgenommen.

Für einen adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie wäre es erforderlich gewesen, im Placeboarm die lipidsenkende Therapie patientenindividuell zu Beginn der Studienmedikation weiter zu optimieren. Zusätzlich wäre es notwendig gewesen, Anpassungen der unzureichenden lipidsenkenden Therapie über den gesamten Studienverlauf zu erlauben. Eine solche Therapieeskalation war in den Vergleichsarmen der Studien HARMONY und WISDOM jedoch nicht gegeben.

Damit liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Bempedoinsäure – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure

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

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

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

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

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

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Tabelle 5 zeigt die vom pU eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CLEAR HARMONY, 1002-040 (HARMONY ^d)	ja	nein ^e	nein	nein ^f	ja [5,6]	ja [7,8]
CLEAR WISDOM, 1002-047 (WISDOM ^d)	ja	nein ^e	nein	nein ^f	ja [9,10]	ja [8,11]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: EPAR
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Im Jahre 2019 schlossen Daiichi Sankyo Europe und Esperion Therapeutics einen Lizenzvertrag, der die exklusive Vermarktung von Bempedoinsäure durch Daiichi Sankyo Europe im Europäischen Wirtschaftsraum und in der Schweiz vorsieht. Im Juni 2020 fand die Übertragung des Zulassungsinhabers von Esperion Therapeutics auf Daiichi Sankyo Europe statt.
f. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

EPAR: European public assessment report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die RCTs CLEAR HARMONY (im Folgenden als Studie HARMONY benannt) und CLEAR WISDOM (im Folgenden als Studie WISDOM benannt) mit Patientinnen und Patienten, für die grundsätzlich eine Statintherapie infrage kommt, heran. Zusätzlich identifiziert der pU die RCT CLEAR SERENITY (im Folgenden als Studie SERENITY benannt) mit statinintoleranten Patientinnen und Patienten [12]. Diese Studie zieht der pU allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, sondern stellt deren Ergebnisse lediglich ergänzend dar.

Das Vorgehen des pU, die Studie SERENITY nicht in die Nutzenbewertung einzuschließen, ist sachgerecht (siehe unten). Allerdings sind auch die vom pU eingeschlossenen Studien HARMONY und WISDOM für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure nicht geeignet. Im Folgenden werden die Studien beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

Studien HARMONY und WISDOM

Studiendesign

Da die beiden Studien HARMONY und WISDOM ein ähnliches Studiendesign aufweisen, werden sie im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

Bei den Studien HARMONY und WISDOM handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien zum Vergleich von Bempedoinsäure mit Placebo, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Therapie (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (definiert als atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung [ASCVD] oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [HeFH]), deren Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert unter bestehender lipidsenkender Therapie nicht ausreichend kontrolliert war (≥ 70 mg/dl). Eine ASCVD war definiert als bestehende koronare Herzkrankheit (dokumentierte Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit: akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, koronare Revaskularisation; andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder sonstige Risikoäquivalente (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall und nur in der Studie WISDOM Karotis-Endarteriektomie, Karotis-Stenting oder mehr als 70 %ige Stenose in einer Karotis-Arterie) und lag bei 98 % (Studie HARMONY) bzw. 95 % (Studie WISDOM) der Patientinnen und Patienten vor. Nur wenige Patientinnen und Patienten wiesen eine HeFH (mit / ohne ASCVD) auf (siehe Tabelle 13 in Anhang A). Der deutlich überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten hatte dadurch gemäß Leitlinien [13,14] ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

In die Studien HARMONY und WISDOM wurden insgesamt 2230 bzw. 779 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Bempedoinsäure oder Placebo randomisiert zugeteilt. In beiden Studien erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach den Faktoren kardiovaskuläres Risiko (HeFH [mit / ohne ASCVD] versus nur ASCVD) und Statin-Dosis zu Studienbeginn (niedrig [inkl. kein Statin] oder moderat versus hoch).

In einer 52-wöchigen Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten entweder 180 mg Bempedoinsäure oder Placebo jeweils 1-mal täglich oral als Tablette (siehe Tabelle 12 in Anhang A). Die Dosierung von Bempedoinsäure erfolgte in den Studien entsprechend den Vorgaben der Zulassung [15]. Für einen Einschluss in die Studie HARMONY oder WISDOM mussten die Patientinnen und Patienten zudem eine über mindestens 4 Wochen (mindestens 6 Wochen für Fibrate) vor dem Screening stabile maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhalten haben, die als Hintergrundtherapie fortgeführt werden sollte. Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie wurde durch die Prüffärztin / den Prüfarzt anhand ihres / seines medizinischen Urteils und den verfügbaren Quellen einschließlich der patientenberichteten Vorgeschichte zur lipidsenkenden Therapie bestimmt und umfasste in beiden Studien ein maximal toleriertes Statin entweder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. Die Definition eines maximal tolerierten Statins umfasste auch andere Statin-

Regime als tägliche Dosierung einschließlich jener mit sehr niedrigen Dosierungen (und nur in der Studie WISDOM darüber hinaus auch keine Dosierung). Es liegt keine Dokumentation der Einschätzung der Prüferin / des Prüfers zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie vor. In der Studie WISDOM erhielten zu Studienbeginn 10 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Statin (siehe Tabelle 17). Für die Gabe von Bempedoinsäure gemäß Zulassung wird allerdings vorausgesetzt, dass mit einer maximal verträglichen Statin-Dosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden [15]. Ob für diese Patientinnen und Patienten eine Statintherapie aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht infrage kam, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

Der Begriff „maximal tolerierte lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn“ ist in den Studien HARMONY und WISDOM nicht so zu verstehen, dass zu Studienbeginn bereits alle Therapieoptionen ausgeschöpft waren. Als lipidsenkende Therapie zu jeglichem Zeitpunkt vor bzw. zu Studienbeginn waren hauptsächlich Statine ohne andere lipidmodifizierende Wirkstoffe verabreicht worden (siehe Tabelle 14 bis Tabelle 17 in Anhang A). Andere lipidsenkende Therapien (z. B. Fibrate, Cholesterinresorptionshemmer, Gallensäurebinder) allein oder in Kombination mit Statinen wurden bei den Patientinnen und Patienten kaum eingesetzt. In der Studie WISDOM erhielten 6 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn gar keine lipidmodifizierende Therapie. Ob für diese Patientinnen und Patienten alle verfügbaren lipidsenkenden Therapieoptionen aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen ausgeschöpft waren, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor. Für den deutlich überwiegenden Teil waren bei den in die Studien HARMONY und WISDOM eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung allerdings nicht alle Therapieoptionen zur Lipidsenkung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4) ausgeschöpft.

Bei Überschreiten definierter LDL-C-Schwellenwerte (> 170 mg/dl und ≥ 25 % erhöht gegenüber Studienbeginn) war ab Woche 24 eine Anpassung der Hintergrundtherapie (Dosisanpassung oder Hinzunahme neuer Wirkstoffe) im Sinne einer Rescue-Therapie erlaubt. Angaben zu Dosierungen sowie verabreichten Wirkstoffkombinationen liegen in den verfügbaren Quellen allerdings nicht vor.

Der primäre Endpunkt der Studie HARMONY war die generelle Sicherheit und umfasste unerwünschte Ereignisse (UEs), klinische Sicherheitslaborparameter, körperliche Untersuchung, Vitalwerte und Elektrokardiogramm. In der Studie WISDOM war der primäre Endpunkt die Änderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12. Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte beider Studien waren Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und UEs (nur WISDOM).

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studien, Interventionen und eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich in Anhang A.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern (zusätzlich zu einer Diät) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bedarf es einer Eskalation der bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war in den Vergleichsarmen der Studien HARMONY und WISDOM jedoch nicht gegeben.

Während bei den Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in beiden Studien eine Therapieeskalation durch die Verabreichung von Bempedoinsäure erfolgte, führten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ihre unzureichende lipidsenkende Hintergrundtherapie fort. Erst ab Woche 24 war unter der Voraussetzung, dass definierte LDL-C-Schwellenwerte (> 170 mg/dl und ≥ 25 % erhöht gegenüber Studienbeginn) überschritten wurden, eine Anpassung der Hintergrundtherapie möglich. Damit war im Placeboarm erst nach etwa der Hälfte der Behandlungsdauer und nur bei einer Verschlechterung der bereits zu Studienbeginn unzureichend kontrollierten LDL-C-Werte eine Therapieanpassung im Sinne einer Rescue-Therapie erlaubt.

Nach Randomisierung erhielten im Vergleichsarm lediglich 9 % (Studie WISDOM) bzw. 10 % (Studie HARMONY) der Patientinnen und Patienten eine Rescue-Therapie (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19 in Anhang A). Mehrheitlich wurden hierbei Statine eingesetzt. Cholesterinresorptionshemmer, Fibrate oder Gallensäurebinder wurden jeweils nur bei < 1 % der Patientinnen und Patienten zusätzlich verabreicht. Angaben zu Dosierungen sowie verabreichten Wirkstoffkombinationen liegen in den verfügbaren Quellen allerdings nicht vor. Zudem liegen keine Informationen dazu vor, ob eine Dosisescalation oder ein Wechsel bzw. die Hinzunahme eines Wirkstoffs erfolgte. Die in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellten Studienergebnisse zum zeitlichen Verlauf des mittleren LDL-C-Wertes nach Randomisierung bestätigen ebenfalls, dass im Placeboarm während des Studienverlaufs kaum weitere medikamentöse Maßnahmen zur Lipidsenkung ergriffen wurden.

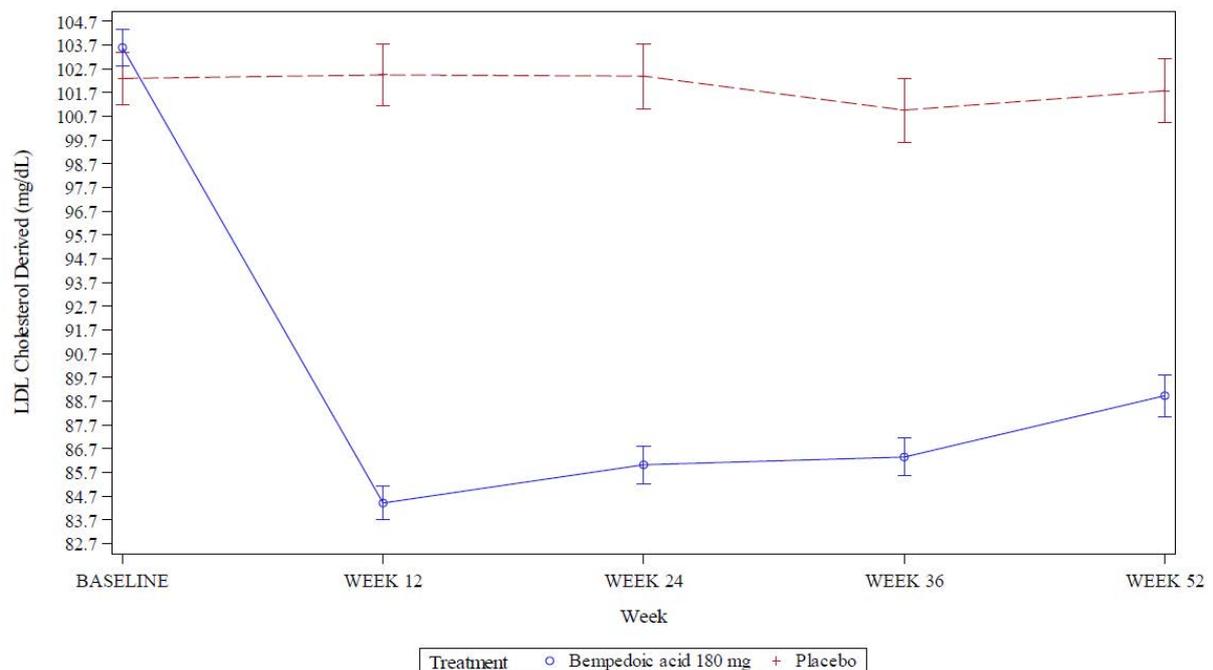


Abbildung 1: Mittlerer LDL-C-Wert in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvisite und der Behandlung in der Studie HARMONY (Full Analysis Set)

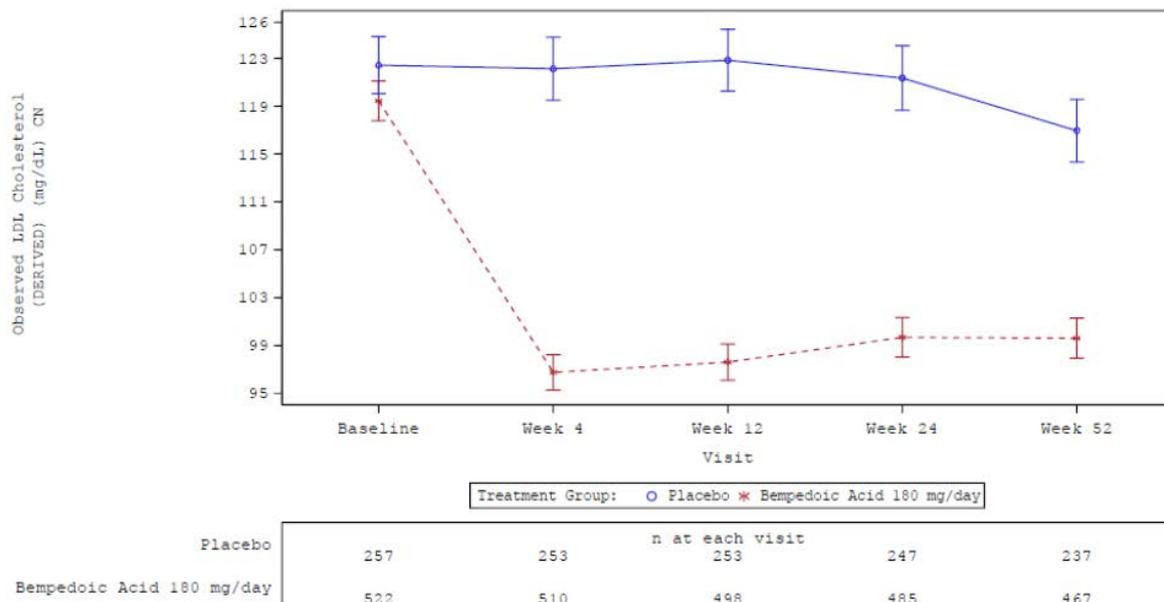


Abbildung 2: Mittlerer LDL-C-Wert in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvisite und der Behandlung in der Studie WISDOM (Full Analysis Set)

Für einen adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie wäre es erforderlich gewesen, in den Studien HARMONY und WISDOM im Placeboarm die lipidsenkende Therapie patientenindividuell zu Beginn der Studienmedikation weiter zu optimieren, beispielsweise durch eine Dosisanpassung, die zusätzliche Gabe eines anderen

Lipidsenkern oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie. Zusätzlich wäre es notwendig gewesen, Anpassungen der unzureichenden lipidsenkenden Therapie über den gesamten Studienverlauf zu erlauben.

Insgesamt entspricht die Behandlung im Vergleichsarm der Studien HARMONY und WISDOM damit nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung. Somit sind die Studien HARMONY und WISDOM für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Studie SERENITY

Studiendesign

In die Studie SERENITY wurden insgesamt 345 erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Primärprävention (mindestens eine Vorgeschichte des Bedarfs einer lipidmodifizierenden Therapie basierend auf lokalen Leitlinien) oder Sekundärprävention (medizinische Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit, symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und / oder zerebrovaskulären atherosklerotischen Erkrankung) kardiovaskulärer Ereignisse benötigten und / oder eine HeFH aufwiesen. Zudem musste ein LDL-C-Wert von ≥ 130 mg/dl (Primärprävention) oder ≥ 100 mg/dl (Sekundärprävention und / oder HeFH) zum Screening und eine Statintoleranz vorliegen. Diese wurde patientenberichtet erfasst (wenn verfügbar durch medizinische Aufzeichnungen bestätigt) und war definiert als fehlende Verträglichkeit von ≥ 2 Statinen (1 Statin in niedriger Dosis) aufgrund eines UE, das während der Statin-Therapie begann oder sich verschlimmerte und nach Absetzen der Statin-Therapie verschwand oder verbesserte. Eine Therapie mit sehr niedrig dosierten Statinen war erlaubt. In der Studie SERENITY erhielten 29 Patientinnen und Patienten (8 %) zu Studienbeginn Statine.

Die Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung über 24 Wochen mit entweder 180 mg Bempedoinsäure oder Placebo im Verhältnis 2:1 zugeteilt. Zusätzlich konnten die Patientinnen und Patienten eine bestehende lipidsenkende Therapie fortsetzen, sofern die verabreichten Wirkstoffe und Dosierungen 4 Wochen (mindestens 6 Wochen für Fibrate) vor dem Screening stabil gewesen waren. 58 % der Patientinnen und Patienten erhielten zu Studienbeginn keine lipidsenkende Therapie. Dadurch, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten einzig Statine und keine (zusätzliche) andere lipidsenkende Therapie als Vortherapie erhalten haben, sind noch nicht alle Therapieoptionen ausgeschöpft worden. Dementsprechend umfasst die Patientenpopulation der Studie SERENITY Patientinnen und Patienten gemäß Fragestellung 1.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12.

Studie SERENITY in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung nicht relevant

Der pU zieht die Studie SERENITY nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran, sondern stellt deren Ergebnisse lediglich ergänzend dar. Für die Nichtberücksichtigung gibt der pU folgende Gründe an: zum einen habe die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Bempedoinsäure zur Primärprävention erhalten, weshalb die Patientenpopulation nicht die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern [3] erfülle, zum anderen bilde die Studiendauer von 24 Wochen eine Langzeitbehandlung nicht adäquat ab.

Das 1. vom pU vorgebrachte Argument ist nicht sachgerecht, da in die Studie auch Patientinnen und Patienten mit Sekundärprävention (39 %) und / oder HeFH eingeschlossen (2 %) wurden, die abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung bzw. dem kardiovaskulären Risiko den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III entsprechen können. Dies bleibt allerdings ohne Konsequenz, da die Studie SERENITY aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung nicht relevant ist:

Die Einschätzung des pU, dass die Studie SERENITY mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen zu kurz sei, ist sachgerecht, allerdings ist die Argumentation des pU inkonsistent: Der pU definiert unter Berufung auf die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zur klinischen Untersuchung von medizinischen Produkten zur Behandlung von Lipidstörungen [16] in seinen Einschlusskriterien eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Nachfolgend beschreibt der pU allerdings in seinem Dossier, dass eine Studiendauer von 24 Wochen eine Langzeitbehandlung nicht adäquat abbilde und die Darstellung der Studie SERENITY daher ergänzend erfolge. Zudem lässt sich eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen aus der Leitlinie der EMA nicht explizit ableiten; vielmehr wird dort für die Untersuchung von Medikamenten mit bekannten Wirkmechanismen eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten als ausreichend angesehen, für andere Wirkmechanismen wird hingegen, abhängig von der Zielsetzung, eine Studiendauer von bis zu 12 Monaten empfohlen [16]. Die Behandlung mit Bempedoinsäure entspricht der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Werts zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Bempedoinsäure auf patientenrelevante Endpunkte, insbesondere auf kardiovaskuläre Ereignisse, beurteilen zu können, wird daher im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 12 Monaten als sinnvoll erachtet. Dies entspricht dem Vorgehen in vorangegangenen Dossierbewertungen zu Substanzen, die ebenfalls zur Lipidsenkung eingesetzt werden (Alirocumab [17,18], Evolocumab [19,20] und Lomitapid [21]).

Darüber hinaus wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung in der Studie SERENITY nicht umgesetzt: Nur bei Überschreiten eines Triglyzerid-Schwellenwertes (> 1000 mg/dl) im Sinne einer Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn konnte ab Woche 4 die vor Studienbeginn seit mindestens 4 Wochen stabile lipidsenkende Therapie angepasst werden. Eine Therapieanpassung nach LDL-C-Werten war nicht vorgesehen. Allerdings wiesen die

Patientinnen und Patienten bereits zu Studienbeginn unzureichend kontrollierte LDL-C-Werte auf und bedurften damit einer Eskalation der bestehenden lipidsenkenden Therapie. Im Interventionsarm erfolgte mit Beginn der Studienmedikation eine Therapieeskalation durch die Gabe von Bempedoinsäure. Im Vergleichsarm war eine Therapieeskalation der bestehenden LDL-C-senkenden Therapie nicht vorgesehen und wurde auch nicht durchgeführt.

Insgesamt ist die Studie SERENITY daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der unter Berücksichtigung der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien HARMONY und WISDOM einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Laut pU werde der Zusatznutzen unterstützt durch die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie SERENITY.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Bempedoinsäure – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Gemäß Fachinformation [22] wird Bempedoinsäure angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

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

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

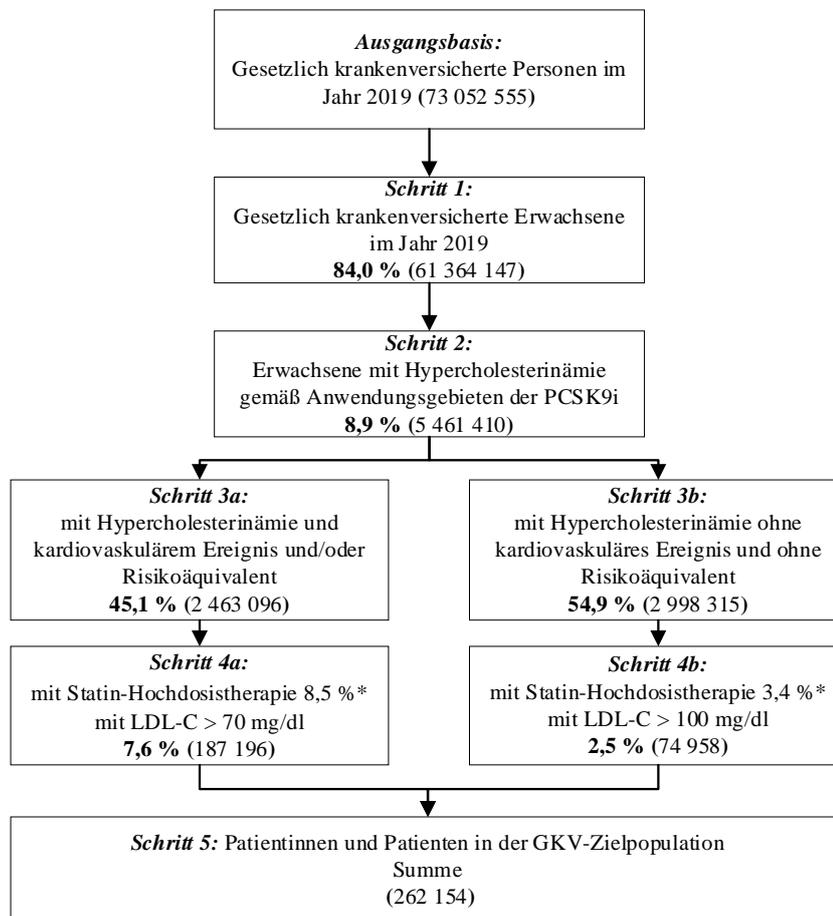
Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko und ausgeprägter Dyslipidämie, da ein Großteil dieser Patientinnen und Patienten trotz eines intensiven Lipidmanagements ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreicht.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Fragestellung 1

Für Fragestellung 1 schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Er legt vor

allein die Publikation Dippel et al. (2017) [23] zugrunde. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Abbildung 3 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



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

* Dieser Wert ist nicht direkt in die Berechnung eingegangen.

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

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

Abbildung 3: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1

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

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

Schritt 1

Ausgangspunkt der Berechnungen bildet die Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland im Jahr 2019 (73 052 555 Personen [24]). Der Anteil an Erwachsenen betrug laut pU im selben Jahr 84,0 % [25].

Für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation legt der pU die Publikation Dippel et al. (2017) [23] auf Basis der Daten des IMS Disease Analyzers vor. Dabei wurden 1205 Praxen mit 1505 Ärzten, sowohl Allgemeinmediziner als auch Fachärzte mit einer Stichprobe von 2 192 533 Patientinnen und Patienten ausgewählt. Der Beobachtungszeitraum war vom 01.05.2014 bis 30.04.2015.

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

Schritt 2 (Diagnose im Anwendungsgebiet)

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

Schritt 3a und 3b

Im Weiteren differenzieren die Autorinnen und Autoren entsprechend der Angaben der älteren Leitlinie der European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC / EAS) aus dem Jahr 2011 [26] zur Beurteilung der LDL-C-Zielwerterreichung zwischen

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

Schritt 4a und 4b (Statin-Hochdosistherapie)

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

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

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

Die Autorinnen und Autoren von Dippel et al. (2017) richten sich bei diesem Schritt nach der älteren ESC / EAS-Leitlinie aus dem Jahr 2011 [26]. Somit schließen die Autorinnen und Autoren bei diesem Schritt nur Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne KHK-Diagnose/Risikoäquivalent ein, deren dokumentierter LDL-C-Wert > 70 mg/dl bzw. > 100 mg/dl war und beziffern diesen Anteil mit 1,4 % bzw. 4,3 %.

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

Schritt 5

Durch Addition dieser beiden Patientengruppen aus Schritt 4a und 4b beziffert der pU die Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit insgesamt 262 154. Der pU geht davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten sämtlich auf Fragestellung 1 (Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht familiär] oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind) entfallen.

Fragestellung 2

Der pU operationalisiert die Patientengruppe für Fragestellung 2 als Patientinnen und Patienten, die einen der PCSK9-Inhibitoren Alirocumab oder Evolocumab erhalten [27], und denjenigen, die eine LDL-Apherese erhalten [28].

Für diese Fragestellung schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Tabelle 7 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 7: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 2

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

Schritt 1

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation schätzt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Evolocumab oder Alirocumab behandelt wurden. Dazu verwendet er Daten des IMS PharmaScope RX [27]. Grundlage dieser Berechnung ist die Anzahl verordneter und durch gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten in Apotheken eingelöster Packungen in den jeweils verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen auf Quartalsebene für die Jahre 2016 bis 2019. Die Berechnung der jeweiligen Obergrenze erfolgte auf Basis der pro Arzneimittel insgesamt verordneten definierten Tagesdosis [29]. Die Berechnung der jeweiligen Untergrenze erfolgte dagegen auf Grundlage des Dosierungsrhythmus der jeweiligen Fachinformation [30,31]. Insgesamt sind nach diesen Berechnungsmethoden demnach im Jahr 2019 insgesamt 11 505 bis 13 331 Patientinnen und Patienten mit Evolocumab oder Alirocumab behandelt worden.

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

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

Schritt 2

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

beantragten und genehmigten LDL-Apheresen (Neuanträge und Folgeanträge) bei schwerer Hypercholesterinämie bzw. bei isolierter Lipoprotein-a-Erhöhung verzeichnet sind [28].

So berechnet der pU für Fragestellung 2 (Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht familiär] oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse [außer Evolocumab] und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) eine Spanne von 15 145 bis 16 971 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

Bewertung des Vorgehens des pU

Fragestellung 1

Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe basierend auf der Publikation Dippel et al. (2017) [23] stellt der pU weitestgehend nachvollziehbar dar. Jedoch bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte:

- Bei der Umsetzung vom Schritt 4a und 4b (maximal verträgliche Statintherapie) werden nur 3 Statine berücksichtigt, darunter die beiden verordnungstärksten Wirkstoffe Simvastatin und Atorvastatin. Weitere Statine werden nicht berücksichtigt. Bei der Analyse wurde bestimmte Dosierungen festgelegt, weil individuell maximal verträgliche Dosierungen aus der Datenbank nicht selektiert werden können. Dies ist nachvollziehbar, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bereits niedrigere Dosierungen einer individuell angepassten, maximal verträglichen Statintherapie entsprechen. Beide Aspekte können zu einer Unterschätzung der Zielpopulation beitragen.
- Bei der Umsetzung von Kriterium 3 (Erreichen der LDL-C-Ziele) verwendet der pU eine Hochrechnung, da nur für 56,8 % der Patientinnen und Patienten in der Datenbank ein dokumentierter LDL-C-Wert vorliegt. Es fehlt jedoch eine Aussage dazu, ob diese Werte auf die Population ohne dokumentierte LDL-C-Werte übertragbar sind, da deren Strukturen nicht notwendigerweise übereinstimmen müssen.
- Bei der Umsetzung von Schritt 4a und 4b (Statin-Hochdosistherapie) ist der Bezug zum Schritt 4a und 4b (Erreichen der LDL-C-Zielwerte) in der Publikation von Dippel et al. (2017) [23] unklar. So ist der Wert von 8,5 % bzw. 3,4 % nicht in die Berechnung der Patientenzahl eingegangen. Jedoch ist vom Hintergrund des vergangenen Dossiers [17,32] davon auszugehen, dass die Autorinnen und Autoren der Publikation von Dippel et al. (2017) ausschließlich über diejenigen operationalisieren, die trotz einer Statinhochdosistherapie nicht die LDL-C Zielwerte erreichen. Somit fehlen Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz, die das Anwendungsgebiet laut Fachinformation ebenfalls umfasst.

- Darüber hinaus finden sich keine Informationen in Modul 3 A des Dossiers bzw. in der zugrunde gelegten Publikation von Dippel et al. (2017) [23], bei welchem Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft bzw. nicht ausgeschöpft worden sind. Diese Annahme ist aufgrund fehlender Informationen mit Unsicherheit versehen.

Aufgrund der genannten Kritikpunkte sind die vom pU berechnete 262 154 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen.

Fragestellung 2

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf die Anzahl der durchgeführten LDL-Apheresen (Daten des IMS PharmaScope RX [27] und des KBV-Qualitätsberichts [28]).

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

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

Im Abgleich mit vorherigen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet [17,19,20] liegt die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 deutlich höher. Dies liegt daran, dass hier auch zusätzlich Patientinnen und Patienten, die 2019 Alirocumab oder Evolocumab erhalten haben, berücksichtigt werden. Das methodische Vorgehen des pU ist angesichts der Verordnungseinschränkung von Alirocumab und Evolocumab [3] grundsätzlich nachvollziehbar.

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

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

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

Fragestellung 1

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

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

Fragestellung 2

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Für alle medikamentösen Therapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Bempedoinsäure sowie den anderen lipidsenkenden Wirkstoffen entsprechen den Fachinformationen [22,30,33-36].

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch von Bempedoinsäure und weiteren lipidsenkenden Wirkstoffen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [22,30,33-36].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bempedoinsäure ist zum Stand 01.11.2020 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben des pU zu den Kosten von Bempedoinsäure geben korrekt diesen Stand wieder.

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

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

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese; 16,37 € [37] und der Sachkostenpauschale zusammen. Diese wird jeweils von den 11 kassenärztlichen Vereinigungen auf deren Webseiten sowie dem G-BA-Beschluss aus dem Jahr 2016 [38] bestimmt. Auf Basis der öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen gibt der pU eine Spanne von 869,20 € [39,40] und 1278,23 € [38] an, woraus sich Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 885,57 € bis 1294,60 € ergeben.

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [41]). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten Mehrwertsteuersatz. Zusätzlich stellt der pU die Arzneimittelkosten mit dem Mehrwertsteuersatz von 19 % dar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Bempedoinsäure sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die anderen Wirkstoffe – außer Colestyramin – sind ebenfalls plausibel. Die Jahrestherapiekosten für den Wirkstoff Colestyramin sind überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten für die LDL-Apherese sind plausibel. Eine Übersicht der Jahrestherapiekosten und deren Bewertung ist der Tabelle 10 zu entnehmen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Entwicklung der Verordnungszahlen sich nicht konkret prognostizieren lassen. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [22] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Bempedoinsäure – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bempedoinsäure	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	262 154	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	15 145– 16 971	Die vom pU angegebene Spanne ist in der Gesamtschau unsicher.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Anwendung von Bempedoinsäure gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist</p> <p>c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III [3] sind zu beachten.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Bempedoinsäure allein oder in Kombination mit lipidsenkenden Therapien	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie	1659,71 ^b –4253,55 ^c	0	0	1659,71^b–4253,55^c	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie sowie für die hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel.
maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{d, e}	26,37 ^f –2593,84 ^g	0	0	26,37^f–2593,84^g	
Evolocumab ^e oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^h ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^{d, e}	5857,36 ⁱ –69 913,04 ^j	0	0	5857,36ⁱ–69 913,04^j	

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapie- kosten in €	Kommentar
<p>a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten dar. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten enthalten den Mehrwertsteuersatz von 19 %.</p> <p>b. Diese Kosten beziehen sich auf Bempedoinsäure.</p> <p>c. Diese Kosten beziehen sich auf Bempedoinsäure + Ezetimib + Atorvastatin + Colesevelam.</p> <p>d. Anwendung von Bempedoinsäure gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist</p> <p>e. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III [3] sind zu beachten.</p> <p>f. Diese Kosten beziehen sich auf Atorvastatin.</p> <p>g. Diese Kosten beziehen sich auf Ezetimib + Atorvastatin + Colesevelam.</p> <p>h. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann [4].</p> <p>i. Diese Kosten beziehen sich auf Evolocumab.</p> <p>j. Diese Kosten beziehen sich auf LDL-Apherese + Ezetimib + Atorvastatin + Colesevelam.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Bempedoinsäure als auch dem EPAR entnommen.

Besondere Patientengruppen

- *Bei älteren Patienten, bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung bzw. bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.*
- *Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. bei dialysepflichtige Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.*
- *Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels, Schwangerschaft und Stillzeit.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Myopathie: Alle Patienten, die Bempedoinsäure zusätzlich zu einem Statin erhalten, sind auf das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie hinzuweisen und sind anzuweisen diese zu melden. Wenn diese Symptome auftreten, ist das Management Statin-assoziiierter Muskelsymptome in Erwägung zu ziehen.*
- *Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum: Die Behandlung mit Bempedoinsäure ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt.*
- *Erhöhung der Transaminasen: Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Bempedoinsäure ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf $> 3 \times \text{ULN}$ persistiert.*

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Bempedoinsäure

- *Bempedoinsäure-Glucuronid ist ein OAT3-Substrat.*
- *Der Anstieg von Bempedoinsäure zusammen mit Probenecid ist klinisch nicht bedeutsam.*

Auswirkungen von Bempedoinsäure auf andere Arzneimittel

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

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

Sonstige Hinweise

- *Fertilität, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: Keine Auswirkungen.*
- *Überdosierung: Keine Anzeichen einer dosislimitierenden Toxizität.*

Risk-Management-Plan

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III; Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V) [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2211/MVV-RL_2020-06-18_iK-2020-07-22.pdf.
5. Esperion Therapeutics. Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk (CLEAR Harmony) [online]. 2020 [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666664>.
6. Esperion Therapeutics. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center long-term safety and tolerability study of ETC-1002 in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk WHO are not adequately controlled by their lipid-modifying therapy [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004136-36.
7. Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med 2019; 380(11): 1022-1032. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>.
8. European Medicines Agency. Nilemdo; assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nilemdo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Esperion Therapeutics. Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk (CLEAR Wisdom) [online]. 2020 [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991118>.

10. Esperion Therapeutics. A Long-term, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003486-26.
11. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 322(18): 1780-1788. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.16585>.
12. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc 2019; 8(7): e011662. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>.
14. European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. ESC/EAS Pocket Guideline - Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. 2020.
15. European Medicines Agency. Nilemdo : EPAR - Product Information [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_de.pdf.
16. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. 2016 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 04.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 04.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-74_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 04.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 04.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-19_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lomitapid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 04.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-23_Lomitapid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
22. Daiichi Sankyo Deutschland. Fachinformation Nilemdo. 2020.
23. Dippel FW, Parhofer KG, Muller-Bohn T et al. [Analysis of Secondary Data to Determine the Prevalence of Cardiovascular High Risk Patients with Hypercholesterolemia and Refractory Course of Treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2017; 142(6): e34-e41. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-123977>.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019. 2020.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands [online]. 2020. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html>.
26. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32(14): 1769-1818. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>.
27. Daiichi Sankyo Deutschland. Excel zur Herleitung der Patientenzahlen Modul 3A. 2020.
28. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht Ausgabe 2019. 2019.
29. Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K et al. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Ausgabe 2019. 2019.
30. Amgen. Fachinformation Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen und 420 mg Injektionslösung in einer Patrone - Stand: April 2020.
31. Sanofi Aventis. Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen und 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand: März 2019.
32. Sanofi-Aventis Deutschland. Alirocumab (Praluent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/dossier>.
33. Hennig Arzneimittel. Atorvastatin Hennig 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten - Stand: März 2020.
34. Sanofi-Aventis Deutschland. Cholestagel 625 mg Filmtabletten - Stand: November 2018.

35. ratiopharm. Colestyramin-ratiopharm - Stand: August 2018, Version 2.
36. A. Pharma. Ezetimib - 1 A Pharma 10 mg Tabletten - Stand: Februar 2019. 2019.
37. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2020.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alirocumab - Stand Mai 2016.
39. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Regionale GOP 2020/04 - Stand: April 2020.
40. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg - Stand: September 2020.
41. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A Ergänzende Darstellung der Studien HARMONY und WISDOM**Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien HARMONY und WISDOM**

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HARMONY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Hyperlipidämie mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ^b , sowie erhöhten LDL-C Werten (≥ 70 mg/dl) ^c unter maximal tolerierter lipidsenkender Therapie ^d	jeweils in Kombination mit lipidsenkender Therapie ^e <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bempedoinsäure (N = 1488) ▪ Placebo (N = 742) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 4 Wochen ▪ Behandlung^f: 52 Wochen ▪ Beobachtung: 30 Tage nach Studienende 	116 Zentren in Deutschland, Kanada, Niederlande, Polen, USA, Vereinigtes Königreich 01/2016–02/2018	primär: Sicherheit sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse
WISDOM	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Hyperlipidämie mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ^b , sowie erhöhten LDL-C Werten (≥ 70 mg/dl) ^g unter maximal tolerierter lipidsenkender Therapie ^d	jeweils in Kombination mit lipidsenkender Therapie ^e <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bempedoinsäure (N = 522) ▪ Placebo (N = 257) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 5 Wochen^h ▪ Placebo-Run-in: 4 Wochen ▪ Behandlung: 52 Wochen ▪ Beobachtung: 30 Tage nach Studienende 	91 Zentren in Deutschland, Kanada, Polen, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 11/2016–09/2018	primär: Änderung des LDL-C Wertes zu Woche 12 sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, UEs

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. entweder HeFH-Diagnose oder ASCVD (mit bestehender koronarer Herzkrankheit [dokumentierte Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit: akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, koronare Revaskularisation; andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit] oder sonstigen Risikoäquivalenten [periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall und nur in Studie WISDOM Karotis-Endarteriektomie, Karotis-Stenting oder mehr als 70 %ige Stenose in einer Karotis-Arterie])</p> <p>c. LDL-C-Wert: zur Screeningvisite S1 (Woche -2)</p> <p>d. definiert als maximal toleriertes Statin entweder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien, mit stabilen Dosierungen für mindestens 4 Wochen vor dem Screening (mindestens 6 Wochen für Fibrate; Gemfibrozil war jedoch nicht erlaubt). Andere Statin-Regime als tägliche Dosierung einschließlich jener mit sehr niedrigen Dosierungen (und nur in der Studie WISDOM darüber hinaus auch keine Dosierung) waren erlaubt. Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie wurde durch die Prüffärztin / den Prüffarzt anhand ihres / seines medizinischen Urteils und den verfügbaren Quellen einschließlich der von der Patientin / dem Patienten selbst berichteten Vorgeschichte der lipidsenkenden Therapie bestimmt.</p> <p>e. erlaubte Anpassungen der lipidsenkenden Therapie gemäß Protokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ab Woche 4: TG-Wert > 1000 mg/dl – Bei Überschreiten des Schwellenwertes (nach bestätigender Messung innerhalb 1 Woche) konnte die Initiierung einer Therapie gemäß Standardbehandlung (ausgenommen Gemfibrozil) zur Senkung des TG-Wertes erfolgen, bei anhaltendem Überschreiten des Schwellenwertes nach Maximierung der TG-senkenden Therapie erfolgte der Abbruch der Studienmedikation. ▫ ab Woche 24: LDL-C-Wert > 170 mg/dl und um $\geq 25\%$ gegenüber dem Wert zu Studienbeginn erhöht – Bei Überschreiten der Schwellenwerte (nach bestätigender Messung innerhalb 1 Woche) war eine Anpassung der Therapie gemäß Standardbehandlung und lokaler Praxis (ausgenommen Simvastatin ≥ 40 mg/Tag und Gemfibrozil) erlaubt, bei anhaltendem Überschreiten der Schwellenwerte nach Maximierung der LDL-C-senkenden Therapie und Bedarf für eine gemäß Protokoll nicht erlaubte Therapie erfolgte der Abbruch der Studienmedikation. <p>f. Geeignete Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Studienende beibehielten, konnten in der offenen Verlängerungsstudie (1002-050) Bempedoinsäure 180 mg für 78 Wochen erhalten.</p> <p>g. LDL-C-Wert: zur Screeningvisite S1 (Woche -5): ≥ 100 mg/dl, zur Placebo Run-In-Visite S3 (Woche -1): ≥ 70 mg/dl</p> <p>h. Das 1-wöchige Screening konnte um weitere 4 Wochen verlängert werden, wenn dies zur Anpassung der Hintergrundtherapie oder aus anderen im Protokoll spezifizierten Gründen (z. B. erneute Labormessung) notwendig war.</p> <p>ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TG: Triglyzerid; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
HARMONY	<p>Behandlungsphase (52 Wochen)</p> <p>Bempedoinsäure: 180 mg 1-mal/Tag, oral +</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung einer lipidsenkenden Therapie^a in stabiler Dosierung <ul style="list-style-type: none"> ▫ erlaubte Anpassungen der lipidsenkenden Therapie gemäß Protokoll: <ul style="list-style-type: none"> - ab Woche 4: TG-Wert > 1000 mg/dl – Bei Überschreiten des Schwellenwertes konnte die Initiierung einer Therapie gemäß Standardbehandlung (ausgenommen Gemfibrozil) zur Senkung des TG-Wertes erfolgen. - ab Woche 24: LDL-C-Wert > 170 mg/dl und um $\geq 25\%$ gegenüber dem Wert zu Studienbeginn erhöht – Bei Überschreiten der Schwellenwerte war eine Anpassung der Therapie gemäß Standardbehandlung und lokaler Praxis (ausgenommen waren: Simvastatin ≥ 40 mg/Tag und Gemfibrozil) erlaubt. ▪ Diät: gemäß den lokalen und / oder regionalen Richtlinien zur Behandlung einer Hyperlipidämie (inkl. regelmäßigem Sportprogramm, soweit möglich) 	<p>Placebo: 1-mal/Tag, oral +</p>
	<p>Vor- und Begleitbehandlung:</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Statine <ul style="list-style-type: none"> - auch: Atorvastatin/Ezetimib, Ezetimib/Simvastatin (Simvastatin-Dosis < 40 mg/Tag)^b ▫ Cholesterinresorptionshemmer ▫ Gallensäurebinder ▫ Nahrungsergänzungsmittel und pflanzliche Heilmittel mit lipidsenkender Wirkung ▫ Diabetes-Medikamente ▫ systemische Kortikosteroide (ausgenommen neue oder geplante Dosisanpassungen) und kurzzeitiger intermittierender Einsatz (< 14 Tage) einer Pulstherapie mit Steroiden ▪ in stabiler Dosis ≥ 6 Wochen vor Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fibrate (ausgenommen Gemfibrozil) ▪ in stabiler Dosis ≥ 6 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ postmenopausale Hormontherapie ▫ Schilddrüsenhormonpräparate ▪ in stabiler Dosis ≥ 3 Monate vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Medikamente gegen Fettleibigkeit ▪ ab Woche 24 (gemäß Protokollkriterien zu LDL-C-Schwellenwerten): Initiierung von PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab und Evolocumab) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 4 Wochen vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cholestin (Extrakt aus roter Reishefe) ▫ Simvastatin (≥ 40 mg/Tag)^b ▪ ≤ 3 Monate vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mipomersen, Lomitapid und Apherese-Behandlung 	

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
WISDOM	Screening (bis zu 5 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Das 1-wöchige Screening konnte um weitere 4 Wochen verlängert werden, wenn dies zur Anpassung der Hintergrundtherapie oder aus anderen im Protokoll spezifizierten Gründen (z. B. erneute Labormessung) notwendig war. 	
	Placebo Run-in-Phase (4 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ einfachblind Placebo 1-mal/Tag, oral ▪ Die Patientinnen und Patienten sollten ihre lipidsenkende Therapie, lipidsenkende Diät und Sportprogrammroutine aufrechterhalten. 	
	Behandlungsphase (52 Wochen)	
	Bempedoinsäure: 180 mg 1-mal/Tag, oral	Placebo: 1-mal/Tag, oral
	+	+
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung einer lipidsenkenden Therapie^a in stabiler Dosierung <ul style="list-style-type: none"> ▫ erlaubte Anpassungen der lipidsenkenden Therapie gemäß Protokoll: <ul style="list-style-type: none"> - ab Woche 4: TG-Wert > 1000 mg/dl – Bei Überschreiten des Schwellenwertes konnte die Initiierung einer Therapie gemäß Standardbehandlung (ausgenommen Gemfibrozil) zur Senkung des TG-Wertes erfolgen. - ab Woche 24: LDL-C-Wert > 170 mg/dl und um ≥ 25 % gegenüber dem Wert zu Studienbeginn erhöht – Bei Überschreiten der Schwellenwerte war eine Anpassung der Therapie gemäß Standardbehandlung und lokaler Praxis (ausgenommen: Simvastatin ≥ 40 mg/Tag und Gemfibrozil) erlaubt. ▪ Diät: gemäß den lokalen und / oder regionalen Richtlinien zur Behandlung einer Hyperlipidämie (inkl. regelmäßigem Sportprogramm, soweit möglich) 	

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Vor- und Begleitbehandlung:</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Statine <ul style="list-style-type: none"> - auch: Atorvastatin/Ezetimib, Ezetimib/Simvastatin ▫ Cholesterinresorptionshemmer ▫ Gallensäurebinder ▫ PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab und Evolocumab)^c ▪ in stabiler Dosis ≥ 6 Wochen vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fibrate (ausgenommen Gemfibrozil) ▪ in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diabetes-Medikamente ▫ Medikamente gegen Fettleibigkeit ▫ systemische Kortikosteroide (ausgenommen neue oder geplante Dosisanpassungen), kurzzeitiger intermittierender Einsatz (< 14 Tage) einer Pulstherapie mit Steroiden sowie topische Steroide ▪ in stabiler Dosis ≥ 6 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ postmenopausale Hormontherapie ▫ Schilddrüsenhormonpräparate <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 Wochen vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cholestin (Extrakt aus roter Reishefe) ▪ ≤ 4 Wochen vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Simvastatin (≥ 40 mg/Tag) ▪ ≤ 3 Monate vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lomitapid und Apherese-Behandlung ▪ ≤ 6 Monate vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mipomersen ▪ ≤ 2 Jahre vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CETP-Inhibitoren (ausgenommen Evacetrapib ≤ 3 Monate vor dem Screening) 	
	<p>a. definiert als maximal toleriertes Statin entweder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien, mit stabilen Dosierungen für mindestens 4 Wochen vor dem Screening (mindestens 6 Wochen für Fibrate; Gemfibrozil war jedoch nicht erlaubt). Andere Statin-Regime als tägliche Dosierung einschließlich jener mit sehr niedrigen Dosierungen (und nur in der Studie WISDOM darüber hinaus auch keine Dosierung) waren erlaubt. Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie wurde durch die Prüffärztin / den Prüfarzt anhand ihres / seines medizinischen Urteils und den verfügbaren Quellen einschließlich der von der Patientin / dem Patienten selbst berichteten Vorgeschichte der lipidsenkenden Therapie bestimmt.</p> <p>b. Ab Protokoll-Amendment 5 (10.05.2017) war Simvastatin ≥ 40 mg/Tag nicht erlaubt.</p> <p>c. PCSK9-Inhibitoren mussten zum Screening seit mindestens 3 Dosierungen stabil sein. Bei abgesetzten PCSK9-Inhibitoren musste die letzte Gabe mehr als 4 Monate zurückliegen.</p> <p>CETP: Cholesterinester-Transferprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TG: Triglyzerid</p>	

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HARMONY		WISDOM	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie	Placebo + lipidsenkende Therapie	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie	Placebo + lipidsenkende Therapie
	N ^a = 1488	N ^a = 742	N ^a = 522	N ^a = 257
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (9)	67 (9)	64 (9)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	26 / 74	29 / 71	37 / 63	35 / 65
geografische Region, n (%)				
Nordamerika	507 (34)	259 (35)	155 (30)	72 (28)
Europa	981 (66)	483 (65)	367 (70)	185 (72)
LDL-C zu Studienbeginn [mg/dl], Median [Min; Max]	96,3 [52,0; 356,5]	95,0 [55,0; 410,5]	113,0 [41,5; 406,5]	112,5 [58,5; 327,0]
Triglyzeride zu Studienbeginn [mg/dl], Median [Min; Max]	126,3 [44,0; 874,0]	122,5 [51,0; 559,5]	139,3 [45,0; 743,5]	143,0 [35,0; 581,0]
kardiovaskuläre Vorgeschichte oder Risikofaktoren, n (%)				
HeFH ^b (mit/ohne ASCVD)	56 (4)	23 (3)	27 (5)	16 (6)
ASCVD ^{b, c}	1449 (97)	725 (98)	495 (95)	241 (94)
koronare Revaskularisation	1065 (72)	527 (71)	331 (63)	153 (60)
klinisch signifikante CHD laut invasiven oder nicht invasiven Tests	758 (51)	381 (51)	196 (38)	92 (36)
akuter Myokardinfarkt	740 (50)	322 (43)	263 (50)	127 (49)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	209 (14)	113 (15)	75 (14)	38 (15)
instabile Angina Pectoris	166 (11)	92 (12)	65 (13)	41 (16)
ischämischer Infarkt	162 (11)	87 (12)	71 (14)	39 (15)
stiller Myokardinfarkt	31 (2)	31 (4)	9 (2)	4 (2)
abdominale Aortenaneurysma	34 (2)	16 (2)	k. A.	k. A.
Diabetes-Vorgeschichte, n (%)	425 (29)	212 (29)	155 (30)	81 (32)
chronische Nierenerkrankung [eGFR-Kategorie], n (%)				
normal (≥ 90 ml/min/1,73 m ²)	320 (22)	167 (23)	107 (21)	56 (22)
mild (60 ml/min/1,73 m ² bis < 90 ml/min/1,73 m ²)	945 (64)	468 (63)	338 (65)	164 (64)
moderat (30 ml/min/1,73 m ² bis < 60 ml/min/1,73 m ²)	222 (15)	107 (14)	76 (15)	36 (14)
schwer (15 ml/min/1,73 m ² bis < 30 ml/min/1,73 m ²)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HARMONY		WISDOM	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie	Placebo + lipidsenkende Therapie	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie	Placebo + lipidsenkende Therapie
	N ^a = 1488	N ^a = 742	N ^a = 522	N ^a = 257
Statin-Dosis zu Studienbeginn, n (%)				
niedrig ^d (inkl. kein Statin)	100 (7)	48 (7)	78 (15)	40 (16)
moderat ^e	646 (43)	324 (44)	166 (32)	82 (32)
hoch ^f	742 (50)	370 (50)	278 (53)	135 (53)
Therapieabbruch, n (%)	345 (23 ^g)	142 (19 ^g)	107 (20 ^g)	43 (17 ^g)
Studienabbruch, n (%)	84 (6 ^g)	36 (5 ^g)	32 (6 ^g)	7 (3 ^g)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Studie HARMONY: basierend auf den im elektronischen Erfassungsbogen eingetragenen Daten zur kardiovaskulären Vorgeschichte. Studie WISDOM: basierend auf dem für die Randomisierung verwendeten Stratum (IWRS-Daten)</p> <p>c. dargestellt sind für Studie HARMONY Patientinnen und Patienten, die ASCVD allein oder in Kombination mit HeFH aufwiesen, für die Studie WISDOM Patientinnen und Patienten, bei denen nur ASCVD vorlag</p> <p>d. niedrige Dosis: Simvastatin 10 mg; Pravastatin 10–20 mg; Lovastatin 20 mg; Fluvastatin 20–40 mg; Pitavastatin 1 mg</p> <p>e. moderate Dosis: Atorvastatin 10–20 mg; Rosuvastatin 5–10 mg; Simvastatin 20–40 mg; Pravastatin 40–80 mg; Lovastatin 40 mg; Fluvastatin XL 80 mg; Fluvastatin 40 mg; Pitavastatin 2–4 mg</p> <p>f. hohe Dosis: Atorvastatin 40–80 mg; Rosuvastatin 20–40 mg</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; CHD: koronare Herzkrankheit; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; IWRS: Interaktives Web-Response-System; k. A.: keine Angabe; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Tabelle 14: Vorherige lipidsenkende Therapie – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffgruppe ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit vorheriger lipidsenkender Therapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 1487 ^b	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 742 ^b
HARMONY		
Patientinnen und Patienten mit vorheriger Statinmedikation	480 (32,3)	238 (32,1)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	480 (32,3)	238 (32,1)
Atorvastatin	134 (9,0)	72 (9,7)
Atorvastatin Calcium	81 (5,4)	44 (5,9)
Cerivastatin Natrium	1 (0,1)	0 (0)
Fluvastatin	1 (0,1)	1 (0,1)
Lovastatin	3 (0,2)	0 (0)
Pitavastatin	0 (0)	1 (0,1)
Pravastatin	16 (1,1)	8 (1,1)
Pravastatin Natrium	1 (0,1)	3 (0,4)
Rosuvastatin	22 (1,5)	14 (1,9)
Rosuvastatin Calcium	32 (2,2)	16 (2,2)
Simvastatin	189 (12,7)	78 (10,5)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	0 (0)	1 (0,1)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Wirkstoffen	1 (0,1)	0 (0)
Ezetimib/Rosuvastatin Zink	1 (0,1)	0 (0)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	7 (0,5)	2 (0,3)
Bococizumab	1 (0,1)	0 (0)
Ezetimib	5 (0,3)	2 (0,3)
Omega-3-Säureethylester	1 (0,1)	0 (0)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	1 (0,1)	0 (0)
Fibrate	1 (0,1)	1 (0,1)
Fenofibrat	1 (0,1)	0 (0)
Gemfibrozil	0 (0)	1 (0,1)
Nikotinsäure und Derivate	1 (0,1)	0 (0)
Nikotinsäure	1 (0,1)	0 (0)

Tabelle 14: Vorherige lipidsenkende Therapie – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffgruppe ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit vorheriger lipidsenkender Therapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 1487 ^b	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 742 ^b
<p>a. Vorherige Statin-Medikationen sind definiert als Medikationen, die der Patient zu jeglicher Zeit vor dem Screening erhielt und vor Beginn der doppelblinden Studienmedikation beendete. Vorherige andere lipidsenkende Therapien sind definiert als auf dem Erhebungsbogen zu begleitenden Medikationen gesammelte Medikationen, die vor Beginn der doppelblinden Studienmedikation endeten. Patientinnen und Patienten wurden pro Zeile nur einmal gezählt. Medikationen sind anhand WHO DDE (B2-Format, Version September 2017) codiert (ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugter Begriff).</p> <p>b. Datenbasis: Sicherheitspopulation. Eine / einer der in den Bempedoinsäure-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten wurde nicht in die Sicherheitspopulation eingeschlossen, da sie / er keine Dosis der Studienmedikation erhielt.</p> <p>ATC-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; DDE: Drug Dictionary Enhanced; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit vorheriger lipidsenkender Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Tabelle 15: Vorherige lipidsenkende Therapie – RCT, direkter Vergleich (WISDOM):
Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie Wirkstoffgruppe ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit vorheriger lipidsenkender Therapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 522	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 257
WISDOM		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 vorheriger lipidsenkender Therapie	311 (59,6)	151 (58,8)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	309 (59,2)	151 (58,8)
Atorvastatin	187 (35,8)	97 (37,7)
Simvastatin	125 (23,9)	55 (21,4)
Rosuvastatin	94 (18,0)	47 (18,3)
Pravastatin	28 (5,4)	21 (8,2)
Fluvastatin	7 (1,3)	5 (1,9)
Pitavastatin	3 (0,6)	5 (1,9)
Lovastatin	3 (0,6)	4 (1,6)
Cerivastatin	0 (0)	1 (0,4)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	5 (1,0)	2 (0,8)
Ezetimib	2 (0,4)	1 (0,4)
Alirocumab	0 (0)	1 (0,4)
Evolocumab	1 (0,2)	0 (0)
Fischöl	1 (0,2)	0 (0)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	1 (0,2)	0 (0)
Fibrate	0 (0)	1 (0,4)
Fenofibrat	0 (0)	1 (0,4)
Gallensäurebinder	0 (0)	1 (0,4)
Colesevelam	0 (0)	1 (0,4)
Nikotinsäure und Derivate	2 (0,4)	0 (0)
Nikotinsäure	2 (0,4)	0 (0)
<p>a. Vorherige lipidsenkende Therapien sind definiert als auf dem Erhebungsbogen zu begleitenden Medikationen gesammelte Medikationen, die vor der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation begannen und endeten. Medikationen sind anhand WHO DDE (B2-Format, Version September 2017) codiert (ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugter Begriff).</p> <p>ATC-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; DDE: Drug Dictionary Enhanced; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit vorheriger lipidsenkender Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Tabelle 16: Lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn (Hintergrundtherapie) – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffgruppe ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit lipidsenkender Hintergrundtherapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 1488	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 742
HARMONY		
Gesamt (Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 lipidsenkender Hintergrundtherapie)	1486 (99,9)	742 (100)
Patientinnen und Patienten mit nur Statinen	1271 (85,4)	641 (86,4)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	1271 (85,4)	641 (86,4)
Atorvastatin	760 (51,1)	369 (49,7)
Fluvastatin	10 (0,7)	5 (0,7)
Lovastatin	5 (0,3)	1 (0,1)
Pitavastatin	15 (1,0)	4 (0,5)
Pravastatin	70 (4,7)	45 (6,1)
Rosuvastatin	192 (12,9)	109 (14,7)
Simvastatin	219 (14,7)	108 (14,6)
Patientinnen und Patienten nur mit anderer lipidsenkender Therapie	1 (0,1)	0 (0)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	1 (0,1)	0 (0)
Ezetimib	1 (0,1)	0 (0)
Patientinnen und Patienten mit Statinen + anderer lipidsenkender Therapie	214 (14,4)	101 (13,6)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	214 (14,4)	101 (13,6)
Atorvastatin	94 (6,3)	40 (5,4)
Fluvastatin	3 (0,2)	2 (0,3)
Lovastatin	2 (0,1)	2 (0,3)
Pitavastatin	8 (0,5)	2 (0,3)
Pravastatin	22 (1,5)	10 (1,3)
Rosuvastatin	70 (4,7)	37 (5,0)
Simvastatin	15 (1,0)	9 (1,2)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	164 (11,0)	77 (10,4)
Docosahexaensäure	1 (0,1)	0 (0)
Eicosapentaensäure	1 (0,1)	0 (0)
Eicosapentaensäureethylester	4 (0,3)	0 (0)
Epacaps /06852001/	1 (0,1)	0 (0)
Ezetimib	115 (7,7)	56 (7,5)
Fischöl	32 (2,2)	19 (2,6)
Kolestol	1 (0,1)	0 (0)
Omega 3 6 9 /06597401/	3 (0,2)	0 (0)
Omega-3-Fettsäuren	5 (0,3)	2 (0,3)

Tabelle 16: Lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn (Hintergrundtherapie) – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffgruppe ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit lipidsenkender Hintergrundtherapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 1488	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 742
	Omega-3-Säureethylester	7 (0,5)
Pelago /01333901/	1 (0,1)	0 (0)
Sitosterol	0 (0)	2 (0,3)
Tierisch unspezifiziert w/Cyanocobalamin/Folsäure	1 (0,1)	0 (0)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	1 (0,1)	0 (0)
Fibrate	54 (3,6)	26 (3,5)
Bezafibrat	0 (0)	1 (0,1)
Ciprofibrat	2 (0,1)	0 (0)
Fenofibrat	50 (3,4)	25 (3,4)
Fenofibrinsäure	2 (0,1)	0 (0)
Gallensäurebinder	6 (0,4)	0 (0)
Colesevelam-Hydrochlorid	5 (0,3)	0 (0)
Colestyramin	1 (0,1)	0 (0)
Nikotinsäure und Derivate	10 (0,7)	4 (0,5)
Inositol-Nicotinat	0 (0)	1 (0,1)
Nikotinsäure	10 (0,7)	3 (0,4)

a. Lipidsenkende Hintergrundtherapien sind Medikationen, die zu Beginn der doppelblinden Studienmedikation verabreicht wurden. Patientinnen und Patienten wurden pro Zeile nur einmal gezählt. Medikationen sind anhand WHO DDE (B2-Format, Version September 2017) codiert (ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugter Begriff).

ATC-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; DDE: Drug Dictionary Enhanced; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit lipidsenkender Hintergrundtherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Tabelle 17: Lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn (Hintergrundtherapie) – RCT, direkter Vergleich (WISDOM): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit lipidsenkender Hintergrundtherapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 522	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 257
WISDOM		
Gesamt (Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 lipidsenkender Hintergrundtherapie)	492 (94,3)	243 (94,6)
Statine mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien	470 (90,0)	228 (88,7)
Statine ohne andere lipidsenkende Therapie	416 (79,7)	196 (76,3)
Statine mit anderer lipidsenkender Therapie	54 (10,3)	32 (12,5)
keine lipidsenkende Therapie	30 (5,7)	14 (5,4)
nur andere lipidsenkende Therapie	22 (4,2)	15 (5,8)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	470 (90,0)	228 (88,7)
Atorvastatin	271 (51,9)	131 (51,0)
Rosuvastatin	126 (24,1)	67 (26,1)
Simvastatin	37 (7,1)	18 (7,0)
Pravastatin	22 (4,2)	10 (3,9)
Pitavastatin	5 (1,0)	2 (0,8)
Fluvastatin	5 (1,0)	0 (0)
Lovastatin	4 (0,8)	0 (0)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	54 (10,3)	31 (12,1)
Ezetimib	34 (6,5)	20 (7,8)
Fischöl	15 (2,9)	10 (3,9)
Omega-3-Fettsäuren	2 (0,4)	2 (0,8)
Omega-3-säureethylester	3 (0,6)	1 (0,4)
Alirocumab	0 (0)	1 (0,4)
Kolestop	0 (0)	1 (0,4)
Fibrate	25 (4,8)	17 (6,6)
Fenofibrat	22 (4,2)	15 (5,8)
Bezafibrat	2 (0,4)	2 (0,8)
Cholin-Fenofibrat	1 (0,2)	0 (0)
Gallensäurebinder	3 (0,6)	3 (1,2)
Colesevelam-Hydrochlorid	1 (0,2)	2 (0,8)
Colestyramin	2 (0,4)	0 (0)
Colesevelam	0 (0)	1 (0,4)
Nikotinsäure und Derivate	1 (0,2)	0 (0)
Nikotinsäure	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 17: Lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn (Hintergrundtherapie) – RCT, direkter Vergleich (WISDOM): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit lipidsenkender Hintergrundtherapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 522	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 257
<p>a. Lipidsenkende Hintergrundtherapien sind auf dem Medikationserhebungsbogen aufgezeichnete Medikationen, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation verabreicht wurden. Medikationen sind anhand WHO DDE (B2-Format, Version September 2017) codiert (ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugter Begriff).</p> <p>ATC-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; DDE: Drug Dictionary Enhanced; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit lipidsenkender Hintergrundtherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Tabelle 18: Zusätzliche begleitende lipidsenkende Therapie nach der Randomisierung – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffgruppe ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit zusätzlich begleitender lipidsenkender Therapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 1487 ^b	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 742 ^b
HARMONY		
Gesamt (Patientinnen und Patienten, die zusätzliche begleitende lipidsenkende Therapie nach der Randomisierung benötigen)	125 (8,4)	71 (9,6)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	101 (6,8)	62 (8,4)
Atorvastatin	52 (3,5)	33 (4,4)
Rosuvastatin	30 (2,0)	20 (2,7)
Simvastatin	12 (0,8)	8 (1,1)
Pravastatin	8 (0,5)	6 (0,8)
Pitavastatin	2 (0,1)	0 (0)
Fluvastatin	1 (0,1)	1 (0,1)
Lovastatin	1 (0,1)	0 (0)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in Fixkombination mit anderer lipidsenkender Therapie	0 (0)	1 (0,1)
Inegy (Ezetimib/Simvastatin)	0 (0)	1 (0,1)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	25 (1,7)	11 (1,5)
Ezetimib	14 (0,9)	7 (0,9)
Evolocumab	4 (0,3)	3 (0,4)
Eicosapentaenoinsäureethylester	3 (0,2)	0 (0)
Alirocumab	2 (0,1)	1 (0,1)
Fischöl	2 (0,1)	0 (0)
Omega-3-Säureethylester	2 (0,1)	0 (0)
Fibrate	7 (0,5)	3 (0,4)
Fenofibrat	7 (0,5)	2 (0,3)
Bezafibrat	0 (0)	1 (0,1)
Gallensäurebinder	4 (0,3)	1 (0,1)
Colestyramin	3 (0,2)	0 (0)
Colesevelam	1 (0,1)	0 (0)
Colestipol	0 (0)	1 (0,1)
Nikotinsäure und Derivate	0 (0)	1 (0,1)
Nikotinsäure	0 (0)	1 (0,1)
a. Medikationen sind anhand WHO DDE (B2-Format, Version September 2017) codiert (ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugter Begriff).		
b. Datenbasis: Sicherheitspopulation. Eine / einer der in den Bempedoinsäure-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten wurde nicht in die Sicherheitspopulation eingeschlossen, da sie / er keine Dosis der Studienmedikation erhielt.		

Tabelle 18: Zusätzliche begleitende lipidsenkende Therapie nach der Randomisierung – RCT, direkter Vergleich (HARMONY): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffgruppe ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit zusätzlich begleitender lipidsenkender Therapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 1487 ^b	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 742 ^b
ATC-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; DDE: Drug Dictionary Enhanced; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit zusätzlich begleitender lipidsenkender Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Tabelle 19: Zusätzliche begleitende lipidsenkende Therapie nach der Randomisierung – RCT, direkter Vergleich (WISDOM): Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie Wirkstoffgruppe ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit zusätzlich begleitender lipidsenkender Therapie, n (%)	
	Bempedoinsäure + lipidsenkende Therapie N = 522	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 257
WISDOM		
Gesamt (Patientinnen und Patienten, die zusätzliche begleitende lipidsenkende Therapie nach der Randomisierung benötigen)	51 (9,8)	24 (9,3)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	39 (7,5)	18 (7,0)
Atorvastatin	17 (3,3)	10 (3,9)
Rosuvastatin	17 (3,3)	8 (3,1)
Pravastatin	3 (0,6)	0 (0)
Simvastatin	3 (0,6)	1 (0,4)
Lovastatin	2 (0,4)	0 (0)
andere lipidmodifizierende Wirkstoffe	12 (2,3)	5 (1,9)
Ezetimib	5 (1,0)	2 (0,8)
Fischöl	5 (1,0)	1 (0,4)
Alirocumab	1 (0,2)	1 (0,4)
Evolocumab	1 (0,2)	0 (0)
Kolestop	0 (0)	1 (0,4)
Fibrate	1 (0,2)	2 (0,8)
Fenofibrat	1 (0,2)	2 (0,8)
Gallensäurebinder	2 (0,4)	0 (0)
Colesevelam-Hydrochlorid	2 (0,4)	0 (0)
a. Medikationen sind anhand WHO DDE (B2-Format, Version September 2017) codiert (ATC-Klassifikation Level 4 und bevorzugter Begriff). ATC-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; DDE: Drug Dictionary Enhanced; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit zusätzlich begleitender lipidsenkender Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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