

IQWiG-Berichte – Nr. 345

**Evolocumab –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-38
Version: 1.0
Stand: 11.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Evolocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.09.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-38

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Hintergrund

Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2015 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Der Wirkstoff Evolocumab ist für 2 verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Dokument enthält für jedes dieser Anwendungsgebiete ein Bewertungsmodul. In der nachfolgenden Tabelle werden die Anwendungsgebiete und das jeweils zugehörige Bewertungsmodul benannt.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	Bewertungsmodul
Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie	I
Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	II

Jedes Bewertungsmodul gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 jedes Bewertungsmoduls sind die wesentlichen Inhalte der Bewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau eines Bewertungsmoduls im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau eines Bewertungsmoduls

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<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
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Bewertung	
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 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Für das Bewertungsmodul II befinden sich abweichend vom oben genannten Aufbau die Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung sowie die Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht in den Abschnitten 2.2 bis 2.5. In Abschnitt 2.6 sind die entsprechenden Kommentierungen zu Modul 3 und Modul 4 enthalten.

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

Literatur

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.

Evolocumab

Bewertungsmodul I

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Simone Johner
- Catharina Brockhaus
- Elke Hausner
- Michaela Florina Kerekes
- Anja Schwalm
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Evolocumab, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung

Keywords: Evolocumab, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	I.vi
Abkürzungsverzeichnis	I.vii
I 1 Hintergrund	I.1
I 2 Nutzenbewertung	I.2
I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.2
I 2.2 Fragestellung	I.6
I 2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die Statine infrage kommen	I.7
I 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.7
I 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.8
I 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.8
I 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	I.8
I 2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die Statine nicht infrage kommen	I.8
I 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.8
I 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.9
I 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.9
I 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	I.9
I 2.5 Fragestellung 3: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	I.9
I 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.9
I 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.10
I 2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien	I.10
I 2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	I.10
I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	I.12
I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A und 3B, Abschnitt 3.1)	I.12
I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A und 4B)	I.13
I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	I.13
I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	I.14
I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	I.14
I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung	I.15

I 2.7.2.3.2	Studienpool	I.16
I 2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	I.17
I 2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	I.17
I 2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	I.17
I 2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	I.17
I 2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	I.18
I 2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	I.18
I 2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	I.18
I 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	I.19
I 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	I.19
I 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	I.19
I 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	I.19
I 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	I.19
I 3	Kosten der Therapie	I.20
I 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	I.20
I 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	I.20
I 3.1.2	Therapeutischer Bedarf	I.20
I 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.21
I 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	I.24
I 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	I.24
I 3.2.1	Behandlungsdauer	I.25
I 3.2.2	Verbrauch	I.25
I 3.2.3	Kosten.....	I.26
I 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	I.27
I 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	I.27
I 3.2.6	Versorgungsanteile	I.28
I 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	I.28

I 4 Zusammenfassung der Bewertung	I.30
I 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	I.30
I 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.30
I 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	I.31
I 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	I.32
I 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.35
I 5 Literatur	I.37
I Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien	I.41
I.A.1 Fragestellung 1: Patienten, für die Statine infrage kommen	I.41
I.A.2 Fragestellung 2: Patienten, für die Statine nicht infrage kommen	I.43
I Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	I.45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab	I.2
Tabelle 2: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.5
Tabelle 3: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab	I.6
Tabelle 4: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 5: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.30
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.31
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	I.32
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (Fragestellung 1)	I.41
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (Fragestellung 1)	I.42
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab vs. Ezetimib (Fragestellung 2)	I.43
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab vs. Ezetimib (Fragestellung 2)	I.44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
LDL-C	LDL-Cholesterin
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Evolocumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) und gemischte Dyslipidämie.

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, 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 Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2015 übermittelt.

Fragestellung

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

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus 3 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a
1	Patienten, für die Statine infrage kommen ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
2	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapie-limitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
3	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein

Gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit [KHK], cerebrovaskuläre Manifestation, periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK]) oder bei hohem kardiovaskulären Risiko (über 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) von der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker ausgenommen.

Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Abweichend vom G-BA benennt der pU Ezetimib als alleinige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 und 3 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 2 (Patienten, für die Statine nicht infrage kommen) aus den genannten Alternativen den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als Vergleichstherapie aus. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der 3 Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr definiert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festlegte.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten, für die Statine infrage kommen

Für Fragestellung 1 legte der pU eine 12-wöchige randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (LAPLACE-2) zum Vergleich von Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen, vor. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen, abzuleiten, da diese nicht die Mindeststudiendauer von 1 Jahr erfüllt. Da Evolocumab für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr als notwendig erachtet.

Damit liegen für Fragestellung 1 (Patienten, für die Statine infrage kommen) keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, für die Statine nicht infrage kommen

Für Fragestellung 2 legte der pU eine 12-wöchige randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (GAUSS-2) zum Vergleich von Evolocumab vs. Ezetimib vor. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine nicht infrage kommen, abzuleiten, da diese nicht die Mindeststudiendauer von 1 Jahr erfüllt. Da Evolocumab für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr als notwendig erachtet.

Damit liegen für Fragestellung 2 (Patienten, für die Statine nicht infrage kommen) keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatz-

nutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Für Fragestellung 3 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) legte der pU keine Studien vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist weder bei erwachsenen Patienten, für die eine Behandlung mit Statinen infrage kommt (Fragestellung 1), noch bei Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 2) und auch nicht bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 3), belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie.

Tabelle 2: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten, für die Statine infrage kommen ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.2 Fragestellung

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

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus 3 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a
1	Patienten, für die Statine infrage kommen ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
2	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
3	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [1]
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein

Gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit [KHK], cerebrovaskuläre Manifestation, periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK]) oder bei hohem kardiovaskulären Risiko (über 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) von der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker ausgenommen [1].

Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Abweichend vom G-BA benennt der pU Ezetimib als alleinige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt I 2.7.1). Für Fragestellung 2 und 3 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 2 (Patienten, für die Statine nicht infrage kommen) aus den genannten Alternativen den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib und diätetische

Therapie zur Lipidsenkung als Vergleichstherapie aus. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der 3 Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr definiert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festlegte.

I 2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die Statine infrage kommen

I 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 25.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 24.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 30.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 01.10.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifizierte der pU für Fragestellung 1 eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (LAPLACE-2 [2]). Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen, abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

In der Studie LAPLACE-2 wurde Evolocumab mit Ezetimib verglichen, jeweils in Kombination mit diätetischer Therapie und einer zuvor randomisiert zugeteilten Basis-Statintherapie. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Veränderung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) Spiegels der Patienten nach 12 Wochen (die Charakteristika der Studie sind in I Anhang A, Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt).

Aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen ist die Studie LAPLACE-2 für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet. Evolocumab ist für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen. Ein Hauptziel der Behandlung mit Lipidsenkern ist die Reduktion von Risiken und Komplikationen vaskulärer Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass diese Zielgrößen nur in Studien über einen längeren Zeitraum (i. d. R. mehrere Jahre) erfasst werden können. Auch in der Fachinforma-

tion zu Evolocumab findet sich entsprechend der Hinweis, dass die Wirkung von Evolocumab auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bisher noch nicht nachgewiesen wurde [3]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden abweichend vom pU 12 Monate als Mindeststudiendauer festgelegt. Auch die aktuellen Guidelines der European Medicines Agency (EMA) zur klinischen Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen empfehlen für Medikamente mit unbekanntem Wirkmechanismus eine Studiendauer von 12 Monaten [4].

Damit liegen für Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie infrage kommt, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab für diese Patienten nicht belegt.

I 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

I 2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die Statine nicht infrage kommen

I 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 25.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 24.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 30.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 01.10.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifizierte der pU für Fragestellung 2 eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (GAUSS-2 [5]). Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine nicht infrage kommen, abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

In der Studie GAUSS-2 wurde Evolocumab mit Ezetimib verglichen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens 2 vorhergehende Statintherapien nicht vertragen hatten. Primäres Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Veränderung des LDL-C Spiegels der Patienten nach 12 Wochen (die Charakteristika der Studie sind in I Anhang A, Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt).

Die Studiendauer der Studie GAUSS-2 beträgt 12 Wochen, daher gilt auch für diese Studie die in Abschnitt I 2.3.1 genannte Begründung für den Ausschluss. Aufgrund der kurzen Studiendauer ist die Studie GAUSS-2 für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet.

Damit liegen für Fragestellung 2 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie nicht infrage kommt, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie nicht infrage kommt, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab für diese Patienten nicht belegt.

I 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

I 2.5 Fragestellung 3: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

I 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Die Informationsbeschaffung des pU zu Fragestellung 3 speist sich aus der Informationsbeschaffung zu Fragestellung 1 und 2.

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 25.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 24.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 30.06.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (im Dossier finden sich keine Angaben zum Suchdatum)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.07.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 01.10.2015)

Der pU identifizierte keine relevanten Studien. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

I 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab für diese Patienten nicht belegt.

I 2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

I 2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 4 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie dar.

Tabelle 4: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten, für die Statine infrage kommen ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [1]</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie weder bei erwachsenen Patienten, für die eine Behandlung mit Statinen infrage kommt, noch bei Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt und auch nicht bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, belegt.

Die Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, der für Evolocumab sowohl für Patienten, für die Statine infrage kommen, als auch für Patienten, für die Statine nicht infrage kommen, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A und 3B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A und 3B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie

- für Patienten, für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung);
- für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung);
- für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie (Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung).

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

Für Fragestellung 1 führt der pU aus, für Patienten, für die Statine infrage kommen, seien gemäß der Zulassung von Evolocumab [3] zunächst Statine maximal zu dosieren, bevor Evolocumab zur Anwendung kommen könne. Somit könnten Statine nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sein. Nachfolgend konkretisiert der pU Ezetimib als Vergleichstherapie für Fragestellung 1.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung benannt und damit explizit nicht eine spezifische Therapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit im Sinne einer bestmöglichen patientenindividuell optimierten maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zu interpretieren. Statine stellen den Standard der Versorgung im Anwendungsgebiet (Fragestellung 1: Patienten, für die Statine infrage kommen) dar. Somit sind Statine für diese Fragestellung Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Neben den Statinen steht eine Reihe von anderen Lipidsenkern (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) für diese Patienten zur Verfügung. Die Konkretisierung von Ezetimib als zweckmäßige Vergleichstherapie kann zwar für einen Teil der Patienten adäquat sein und der maximal tolerierten medikamentösen Therapie entsprechen. Eine Studie zum Vergleich von Evolocumab vs. Ezetimib kann also durchaus für die Fragestellung relevant sein, ließe aber nur Aussagen für diejenigen Patienten zu, für die Ezetimib die patientenindividuell optimierte Therapie

darstellt. Welche maximal tolerierte Therapie adäquat ist, muss aber grundsätzlich patientenindividuell geprüft werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies aber ohne Konsequenz, weil der pU keine Studie zu anderen Therapieoptionen ausgeschlossen hat.

Für Fragestellung 2 (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) wählt der pU aus den genannten Alternativen ebenfalls den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib als Vergleichstherapie. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Auch für Fragestellung 3 folgt der pU der Festlegung des G-BA.

I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A und 4B)

I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4A und 4B (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellungen des pU waren es, den Zusatznutzen von Evolocumab

- 1) in Kombination mit einer diätetischen Therapie und einer maximal möglichen Statin-Dosis bei erwachsenen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie im Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung oder der nichtmedikamentösen LDL-Apherese zu bewerten.
- 2) in der Monotherapie bei erwachsenen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, zusätzlich zu einer Diät im Vergleich zu anderen Lipidsenkern oder der nichtmedikamentösen LDL-Apherese bei therapierefraktären Verläufen zu bewerten.

Den Fragestellungen sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wird bis auf folgende Punkte gefolgt:

Fragestellung / Population

Der pU differenzierte bei seiner Fragestellung und seinen Einschlusskriterien nicht zwischen Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft worden sind (therapierefraktäre Verläufe) und solchen bei denen diese Optionen noch nicht ausgeschöpft worden sind.

In der vorliegenden Dossierbewertung werden Patienten mit therapierefraktärem Verlauf jedoch in einer separaten Fragestellung untersucht (Fragestellung 3).

Studiendauer

Der pU legte eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen fest. Er verweist in diesem Zusammenhang auf eine Publikation der EMA [7].

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Da es sich bei Evolocumab um eine Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung handelt, die insbesondere zur kardiovaskulären Risikoreduktion eingesetzt wird, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom pU eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten festgelegt (siehe Abschnitt I 2.3.1 und I 2.4.1). Bei der vom pU zitierten Quelle der EMA [7] handelt es sich um eine veraltete Version der Leitlinien zur klinischen Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. In der aktuellen Version [4] wird für die Untersuchung von Medikamenten mit unbekanntem Wirkmechanismus eine Studiendauer von 12 Monaten empfohlen.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nannte der pU solche, die aus seiner Sicht relevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine Prüfung der Patientenrelevanz einzelner Endpunkte wurde nicht vorgenommen, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlagen.

Studientypen

Der pU legte als Einschlusskriterium fest, dass nur abgeschlossene RCT für die Dossierbewertung infrage kommen. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Eine nicht abgeschlossene Studie ist nicht per se ein Ausschlussgrund, da auch vor Abschluss der Studie relevante Zwischenergebnisse vorliegen können.

I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A und 4B (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab keine geeigneten Daten vorlagen (siehe Abschnitte I 2.3.1, I 2.4.1 und I 2.5.1) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A und B (jeweils Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat wichtige Schlagwörter und Freitextbegriffe zur Indikation nicht berücksichtigt. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus einer IQWiG-Nutzenbewertung zu Ezetimib bei Hypercholesterinämie [8] zeigt, dass es sinnvoll gewesen wäre, beispielsweise Cholesterol als Schlagwort und Freitextbegriff zu berücksichtigen. In der angesprochenen IQWiG-Nutzenbewertung wären sonst 2 der eingeschlossenen Referenzen zu einer relevanten Studie nicht gefunden worden [9,10].

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im EU-CTR in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Um die vom pU eingeschlossenen Studien aus Fragestellung 1 und 2 (RUTHERFORD-2, EUCTR2012-001365-32 sowie GAUSS-2, EUCTR2012-001364-30) zu finden, wäre es notwendig gewesen, nach dem Wirkstoffcode „AMG 145“ zu suchen. Dabei sind die Suchfunktionalitäten und Besonderheiten des Studienregisters zu berücksichtigen, indem Begriffe mit Leerzeichen in Klammern gesetzt werden.

Studienselektion

Der pU identifizierte in seiner Studienregisterrecherche mehrere derzeit laufende Studien zu Evolocumab. Der pU schließt diese Studien mit dem Argument aus, es handle sich um laufende Studien.

Eine Überprüfung ergab allerdings, dass zu einer dieser Studien bereits 1-Jahres Zwischenergebnisse vorliegen (Studie OSLER [11]).

Bei der Studie OSLER handelt es sich um eine Extensionsstudie verschiedener Elternstudien zu Evolocumab. Im ersten Studienjahr erhielten die Patienten randomisiert Evolocumab oder Placebo, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Basistherapie. Die oben genannte Zwischenanalyse war für diesen Studienteil prädefiniert und stellt somit die finale Analyse des randomisierten Vergleiches dar. Anschließend konnten die Patienten in eine weitere 4-jährige unverblindete Studienphase eintreten, in der alle Patienten Evolocumab bekamen. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht beurteilt werden, ob evtl. Teilpopulationen der in die Studie OSLER eingeschlossenen Patienten für die Beantwortung der Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung relevant gewesen wären.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT (Fragestellung 1-3) ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevanten RCT. Die Relevanz der Studie OSLER ist unklar.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Da für Fragestellung 3 keine direkt vergleichende Studie identifiziert wurde, führte der pU eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (LDL-Apherese) durch. Die identifizierten Studien eignen sich laut pU jedoch nicht für einen indirekten Vergleich (Abschnitt I 2.7.2.3.2). Auf eine Prüfung der Informationsbeschaffung wurde deshalb verzichtet.

I 2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A und 4B (jeweils Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1

Der Studienpool des pU zur Nutzenbewertung besteht für Fragestellung 1 aus der Studie LAPLACE-2. Diese Studie ist aus den in Abschnitt I 2.3.1 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Darüber hinaus schließt der pU für Fragestellung 1 2 weitere randomisierte, placebo-kontrollierte Studien zu Evolocumab (DESCARTES [12], RUTHERFORD-2 [13]) in seinen Studienpool ein. Beide Studien zog der pU aufgrund der fehlenden aktiven Kontrolle jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens sondern nur zur Darstellung des Nutzens heran. Der

Einschätzung des pU, die Studien als nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab anzusehen, wird gefolgt.

Fragestellung 2

Der Studienpool des pU besteht für Fragestellung 2 aus der Studie GAUSS-2. Die Studie ist aus den in Abschnitt I 2.4.1 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Fragestellung 3

Da für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Daten vorlagen, führte der pU eine Suche nach Studien für einen möglichen indirekten Vergleich von Evolocumab mit der LDL-Apherese durch. Er identifizierte dabei eine potenziell relevante Studie (Schiel 1995 [14]). Diese sei jedoch für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Diese Einschätzung wurde vom pU nicht begründet.

Bei der Studie Schiel 1995 handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. Somit wird der Einschätzung des pU, dass sich diese Studie nicht für einen indirekten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien eignet, gefolgt.

I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitte I 2.3.1, I 2.4.1 und I 2.5.1). Die Ausführungen des pU in Modul 4A und 4B zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A und 4B (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Für Fragestellung 1 (Patienten, für die Statine infrage kommen) bezieht sich der pU in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegte Studie LAPLACE-2. Zur Unterstützung des Anspruchs auf einen Zusatznutzen bezieht er sich zusätzlich auf die beiden placebokontrollierten Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES.

Für Fragestellung 2 (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) bezieht sich der pU auf die Studie GAUSS-2.

Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet (siehe Abschnitt I 2.3.1 und I 2.4.1) und werden daher nicht kommentiert.

I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A und 4B (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie infrage kommt, basiert auf den Ergebnissen der LAPLACE-2-Studie. Der pU leitet aus den Ergebnissen dieser Studie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine für die Beantwortung der Fragestellung 1 relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung ist dem Abschnitt I 2.3.1 zu entnehmen.

Fragestellung 2

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie nicht infrage kommt, basiert auf den Ergebnissen der GAUSS-2-Studie. Der pU leitet aus den Ergebnissen dieser Studie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine für die Beantwortung der Fragestellung 2 relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung ist dem Abschnitt I 2.4.1 zu entnehmen.

Fragestellung 3

Für Fragestellung 3 (Patienten bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) gibt der pU an, dass derzeit kein Zusatznutzen gegenüber der LDL-Apherese auf Basis von RCT erbracht werden könne. Eine konsistentere Wirksamkeit und eine Vermeidung der mit der Apherese-Behandlung einhergehenden physischen und psychischen Belastungen könne laut pU allerdings auf den bereits vorliegenden Daten zu Evolocumab als gegeben betrachtet werden.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt, da keine für die Beantwortung der Fragestellung 3 relevanten Daten vorgelegt wurden.

I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

I 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab eingesetzt.

I 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

I 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Bewertung von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

I 3 Kosten der Therapie

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

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

I 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. Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Anlehnung an die Fachinformation von Evolocumab.

Die Zielpopulation für Evolocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximalen tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder die eine Statinintoleranz oder -kontraindikation aufweisen [3].

Der pU beschränkt die in der Fachinformation beschriebene Population weiterhin auf Hochrisikopatienten und stützt sich dabei auf die aktuell gültige Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des G-BA. Laut dieser sind Lipidsenker nur zulasten der GKV verordnungsfähig, für Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung und bei einem hohen kardiovaskulären Risiko (> 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) [1].

Die Zielpopulation wird unterteilt in (siehe Abschnitt I 2.2):

- Patienten, für die Statine infrage kommen (Fragestellung 1),
- Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt (Fragestellung 2) und
- Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen (Fragestellung 3).

Die Einteilung des pU weicht von dieser Aufteilung leicht ab. Der pU differenziert die Zielpopulation für Fragestellung 3 in Patienten mit und Patienten ohne Statinintoleranz.

I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass durch Evolocumab eine Verbesserung der LDL-C Werte im Vergleich zu bisherigen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen erreicht werden könne und somit das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduziert werde. Insbesondere für Patienten bei denen aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen keine

Statine eingesetzt werden können, gibt es derzeit laut pU keine anderen lipidsenkenden Therapien, die eine den Statinen vergleichbare Reduzierung der LDL-C-Konzentration ermöglichen.

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zunächst stellt der pU verschiedene Studien aus einer unsystematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der Erkrankung vor. Er schreibt, dass in diesen Studien die Daten erheblich variieren, insbesondere aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen, Altersverteilungen, Krankheitsschwere und zu untersuchenden Fragestellungen [15-19]. Der pU gibt an, dass aufgrund dieser Heterogenität eine valide Abschätzung des Anteils an Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in Deutschland auf Grundlage öffentlich zugänglicher Daten nicht möglich sei.

Daher legt er eine nicht-interventionelle Datenbankstudie auf Basis der Daten des IMS Disease Analyzers für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation vor. Die Prävalenz und Inzidenz für Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie in Deutschland wurden in dieser Studie anhand von Arzneimittelverschreibungsdaten ermittelt. Dabei wurden 873 Praxen mit 1108 Ärzten, sowohl Allgemeinmediziner als auch Fachärzte, aus einem Panel von 2500 Praxen ausgewählt. Die Studie umfasst erwachsene Patienten ab 20 Jahren mit einer ICD-10 Diagnose für primäre Hypercholesterinämie (E78.0) oder gemischter Dyslipidämie (E78.2, E78.4, E78.5, E78.8 und E78.9), die im Beobachtungszeitraum (Januar 2011 bis Dezember 2013) mit einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie behandelt wurden (Statine, Ezetimib, Fibrate und Anionenaustauscher in Mono- oder Kombinationstherapie). Die einzelnen Gruppen der Zielpopulation berechnet der pU auf Grundlage der Studienergebnisse in folgenden Schritten:

- 1) Er rechnet die Anzahl der Patienten mit Diagnose primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie mit einem LDL-C-Wert $\geq 100\text{mg/dl}$ auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hoch. Er beziffert diese Anzahl mit 4 284 101.
- 2) 47,1 % dieser Patienten erhalten laut pU eine medikamentöse lipidsenkende Therapie. Diese definiert er als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten und stützt sich dabei auf die aktuell gültige Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [1]. Dies ergeben laut pU 2 011 477 Hochrisikopatienten in Deutschland.
- 3) 90,57 % der Studienpopulation ist in der GKV versichert. Auf Grundlage dieses Anteils berechnet der pU 1 821 743 in der GKV versicherte Hochrisikopatienten. Diese definiert er als Grundgesamtheit der GKV-Patienten in der Zielpopulation.
- 4) Ausgehend von dieser Grundgesamtheit berechnet der pU zunächst die Anzahl der Hochrisikopatienten mit medikamentöser lipidsenkender Therapie und Statintoleranz in der GKV. Diese identifiziert er über eine Mono- oder Kombinationstherapie mit einem hochdosierten Statin ($\geq 40\text{ mg}$ Simvastatin oder anderen Statinen in äquivalenter

Dosierung) und Ezetimib und beziffert diese mit 826 011 GKV-Patienten. Diese Population differenziert der pU weiter:

- a) 90,6 % der Hochrisikopatienten mit lipidsenkender Therapie erhalten laut pU eine Monotherapie. Diese Subgruppe definiert er als die Zielpopulation für die zweckmäßige Vergleichstherapie maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung und beziffert diese mit 748 149 GKV-Patienten (GKV-Zielpopulation Fragestellung 1).
 - b) 9,4 % der Hochrisikopatienten erhalten laut pU eine Kombinationstherapie aus hochdosiertem Statin und Ezetimib. Diese definiert er als Patienten mit Statintoleranz und zweckmäßiger Vergleichstherapie LDL-Apherese und beziffert diese mit 77 862 GKV-Patienten.
- 5) Im nächsten Schritt ermittelt der pU Patienten mit einer Statintoleranz und definiert diese als Patienten mit einer Kombinationstherapie aus einem niedrigdosierten Statin und Ezetimib, einer niedrig dosierten Statin-Monotherapie, einer Ezetimib-Monotherapie und Therapien mit anderen Lipidsenkern. Er beziffert diese mit 198 257 GKV-Patienten. Diese Population differenziert er weiter:
- a) 90,5 % dieser Patienten erhalten laut pU eine Monotherapie. Er errechnet insgesamt 179 501 GKV-Patienten mit Statintoleranz und zweckmäßiger Vergleichstherapie andere Lipidsenker in Monotherapie (GKV-Zielpopulation Fragestellung 2).
 - b) 9,5 % erhalten laut pU eine Kombinationstherapie aus einem niedrigdosierten Statin und Ezetimib. Diese Gruppe definiert der er als Patienten mit Statintoleranz und zweckmäßiger Vergleichstherapie LDL-Apherese und beziffert diese mit 18 756 GKV-Patienten.

Für Fragestellung 3 lässt sich aus den Angaben des pU in Schritt 4 b) und 5 b) eine Anzahl von 96 618 Patienten ermitteln, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten, die zudem heterogen sind, ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für die einzelnen Patientengruppen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe öffentlich zugänglicher Daten die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist jedoch in Gänze nicht nachvollziehbar und kann abschließend nicht bewertet werden. Der pU liefert lediglich einzelne Ergebnisse, ein Analysebericht für die nicht-interventionelle Datenbankstudie wurde nicht mitgeliefert. Es fehlen ausführliche Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung (vor allem zur Hochrechnung auf Deutschland), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben [20]. Die Bewertung der

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird zusätzlich erschwert, durch teils widersprüchliche Angaben zu Zahlen und Filterkriterien im Text und in Abbildungen des Dossiers (Abbildung 14 in Modul 3 A, S.66 und Abbildung 2 in Modul 3 B, S.35).

Im Einzelnen bleibt beispielsweise unklar:

- Wie die Daten für Deutschland hochgerechnet und adjustiert wurden. Es ist nicht nachvollziehbar wie die 4 284 101 Patienten in Deutschland mit Diagnose primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie mit einem LDL-C-Wert $\geq 100\text{mg/dl}$ berechnet wurden.
- Wieso die Angaben zu beschriebenen prozentualen Anteilen von dargestellten absoluten Ergebnissen teilweise abweichen (siehe beispielsweise oben Schritt 2 und auch Abbildung 14 in Modul 3A und Abbildung 2 in Modul 3B).
- Warum der pU zur Bestimmung der Anzahl Patienten, die für die Statine infrage kommen (Fragestellung 1), als Filterkriterium nur eine hochdosierte Statintherapie oder eine Kombinationstherapie aus hochdosiertem Statin und Ezetimib berücksichtigt (Abbildung 14 in Modul 3A), und nicht auch die Kombinationstherapie mit anderen medikamentösen lipidsenkenden Therapien.
- Warum der pU für die Abgrenzung der Patientengruppe mit zweckmäßiger Vergleichstherapie maximal tolerierte medikamentöser und diätetische Therapie (Fragestellung 1) nur Patienten mit einer Statinmonotherapie heranzieht.
- Warum der pU als Operationalisierung der therapierefraktären Patientengruppen (Fragestellung 3) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDL-Apherese die Patienten wählt, die eine Kombinationstherapie aus Statinen und Ezetimib erhalten.

Auch wenn die Berechnungen des pU aus den genannten Gründen nicht bewertbar sind, erscheint im Abgleich mit dem Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) die zu Fragestellung 3 ermittelte Anzahl von 96 618 der GKV-Patienten unplausibel. Im Qualitätsbericht der KBV wird jährlich über Anträge zur Durchführung einer LDL-Apherese u. a. bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung berichtet. Danach wurden im Jahr 2013 1160 Anträge und im Jahr 2014 1221 Anträge angenommen [21,22].

Die Größenordnungen der GKV-Patienten für Fragestellung 1 und 2 sind auf Basis der Angaben in Modul 3A und Modul 3B nicht quantifizierbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU weist daraufhin, dass zum einen aufgrund der Altersabhängigkeit der Erkrankung eine zunehmende Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie zu erwarten wäre. Zum anderen schreibt er, dass die Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) des RKI eine konstante Prävalenz über die Jahre 2003, 2009, 2010 und 2012

abbildet [17]. Aufgrund dieser Widersprüchlichkeit der Aussagen kann laut pU keine Aussage zur Entwicklung der Prävalenz abgeleitet werden.

I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt I 2.6 zu entnehmen.

I 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A und Modul 3B (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Evolocumab wird bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Bei Patienten mit Statinintoleranz oder vorliegender Kontraindikation für Statine, wird Evolocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet [3].

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Fragestellung 1 (Patienten, für die Statine infrage kommen): maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung,
- Fragestellung 2 (Patienten mit Statinintoleranz): andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
- Fragestellung 3 (therapierefraktäre Patienten): LDL-Apherese gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Für Fragestellung 1 gibt der pU an, dass zunächst eine sogenannte „Basistherapie“ mit einem Statin in maximal tolerierbarer Dosierung erfolgt.

Für das zu bewertende Arzneimittel berechnet der pU die Kosten für Evolocumab zusätzlich zu einer Therapie mit Statinen. Kosten für die Kombination von Evolocumab mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien gemäß der Zulassung werden nicht berechnet.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie berechnet der pU die Kosten für die Therapie mit den Wirkstoffen Ezetimib, Colesevelam und Colestyramin zusätzlich zu einer Therapie mit Statinen. Alternativ zu einer Therapie mit Statinen werden die Kosten für die fixen Kombinationstherapien Ezetimib und Atorvastatin sowie Ezetimib und Simvastatin ermittelt. Kosten für die Kombination eines Statins mit Fenofibrat (bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko) werden nicht dargestellt [23,24].

Für Fragestellung 2 berechnet der pU die Kosten für eine Monotherapie mit Evolocumab als zu bewertendes Arzneimittel und eine Monotherapie mit anderen Lipidsenkern als zweckmäßige Vergleichstherapie. Kosten für die Kombination von Evolocumab mit anderen lipidsenkenden Therapien gemäß der Zulassung werden nicht berechnet.

Für Fragestellung 3 berechnet der pU die Kosten für eine Therapie mit Evolocumab ggf. in Kombination mit einem Statin als zu bewertendes Arzneimittel und für eine LDL-Apherese ggf. mit begleitender Statintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Kosten für die Kombination von Evolocumab mit anderen lipidsenkenden Therapien bzw. Kosten für eine LDL-Apherese mit anderen begleitenden lipidsenkenden Therapien werden nicht berechnet.

Bei allen losen Kombinationstherapien berechnet der pU jeweils die Kosten für die Einzelwirkstoffe. Die Gesamtkosten für die losen Kombinationstherapien werden nicht ausgewiesen.

I 3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der medikamentösen Therapie entsprechen den Fachinformationen [3,6,25-37].

I 3.2.2 Verbrauch

Den Verbrauch von Evolocumab gibt der pU an mit 140 mg alle 2 Wochen (26-mal pro Jahr). In der Fachinformation wird alternativ eine Dosierung von 420 mg 1-mal pro Monat (12-mal pro Jahr) empfohlen, die der pU nicht berücksichtigt [3]. Der pU begründet dies damit, dass zum Markteintritt ein Fertigpen für die monatliche Dosierung noch nicht verfügbar ist und die Dosis von 420 mg aktuell mittels 3 Einzelinjektionen zu je 140 mg verabreicht werden muss. Dennoch muss derzeit für den Verbrauch von einer Spanne von 26 bis 36 Spritzen pro Jahr ausgegangen werden, um auch Patienten, die eine höhere Dosierung benötigen zu berücksichtigen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie Statine

Bei den Statinen sowie bei den fixen Kombinationstherapien rechnet der pU den Verbrauch lediglich auf Grundlage der in den Fachinformationen angegebenen Maximaldosierungen. Der Jahresverbrauch sollte jedoch basierend auf den Angaben in der Fachinformation ermittelt und im Rahmen einer Spanne als Minimum und Maximum angegeben werden.

Bei Simvastatin sowie der fixen Kombination von Ezetimib und Simvastatin geht der pU von einer Maximaldosis von 40 mg bzw. von 10 mg / 40 mg aus. In den Fachinformationen werden jedoch ein Dosierspanne von 10 mg bis 80 mg bzw. von 10 mg / 10 mg bis 10 mg / 80 mg angegeben [32,33].

Zweckmäßige Vergleichstherapie andere lipidsenkende Therapien

Den Verbrauch von Colesevelam für Patienten, die für eine Statintherapie nicht infrage kommen (Fragestellung 2), setzt der pU mit 3750 mg pro Tag an. In der Fachinformation wird für die Monotherapie eine Dosis von 3750 mg bis 4375 mg empfohlen [36].

Den Verbrauch von Bezafibrat gibt der pU korrekt gemäß den Fachinformationen mit 400 mg (Retardpräparat) bis 600 mg pro Tag an [25,26,37]. Den weiteren Berechnungen legt er jedoch nur den Verbrauch des Retardpräparates zugrunde.

Den Verbrauch für die verschiedenen Fenofibratpräparate gibt der pU korrekt gemäß den Fachinformationen mit 145 mg [23] bis 400 mg pro Tag [24] an. Die niedrigsten Jahrestherapiekosten ergeben sich jedoch bei einer Dosierung von 250 mg Retardkapseln [38].

Die Angaben zum Verbrauch von Colestyramin, Ezetimib und Gemfibrozil entsprechen den Fachinformationen [6,28,30,35].

Zweckmäßige Vergleichstherapie LDL-Apherese

Für die LDL-Apherese geht der pU von einer Behandlungsfrequenz von 1-mal pro Woche (52-mal pro Jahr) aus. In einer Leitlinie der European Society of Cardiology und der European Atherosclerosis Society zur Behandlung von Dyslipidämien wird die Frequenz der LDL-Apherese mit 1-mal alle 2 Wochen bis 1-mal pro Woche benannt [39]. Daher ist eine Spanne von 26 bis 52 Behandlungen pro Jahr möglich.

I 3.2.3 Kosten

Evolocumab ist erstmalig zum 15.09.2015 in der Lauer Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 2060,92 € für eine Packung (Wirkstärke 140 mg Injektionslösung) mit 6 Spritzen.

Bei allen Wirkstoffen mit generischem Wettbewerb, die in eine Festbetragsgruppe eingeordnet wurden, berücksichtigt der pU den theoretischen Herstellerrabatt nicht, sondern den in der Lauer Taxe ausgewiesenen Herstellerrabatt. Ausnahme bildet der Wirkstoff Bezafibrat. Hier wurden die Kosten korrekt berechnet.

Für den Wirkstoff Ezetimib sind 2 Präparate (Handelsname: INEGY und GOLTOR) mit identischen Apothekenverkaufspreisen verfügbar. In der geringsten Wirkstärke 10 / 10 mg ist jedoch das Präparat INEGY aufgrund eines höheren Herstellerrabatts wirtschaftlicher und sollte daher den Kostenberechnungen zugrunde gelegt werden.

Für den Wirkstoff Colestyramin wurden die Kosten für verschiedene Präparate angegeben. Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten des pU beruhen auf dem wirtschaftlichsten Präparat Vasosan.

Die vom pU angegebenen Kosten der anderen Wirkstoffe werden korrekt entsprechend dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2015 wiedergegeben.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese; 15,30 € [40] und der Sachkostenpauschale zusammen. Diese wird jeweils von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen festgelegt. Auf Basis der öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen gibt der pU eine Spanne von 869,20 € [41] bis 1195,00 € [42] an woraus sich eine Spanne für die Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 884,50 € bis 1210,30 € ergibt. Diese Angaben sind plausibel.

I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Evolocumab gibt der pU korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [3] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt der pU verschiedene Kosten für zusätzliche Leistungen an. So führt der pU u. a. die Beurteilung der Nierenfunktion bei Rosuvastatin [27], die Kontrolle des Transaminasenspiegels bei Lovastatin [43], Leberfunktionstests bei Atorvastatin [44], Ezetimib [6] und Gemfibrozil [35] sowie die regelmäßige Kontrolle der Blutelektrolyte bei Colestyramin [28,30] auf. Bei der LDL-Apherese berücksichtigt der pU Kosten für eine einmalige angiologische oder kardiologische Untersuchung vor Beginn der Therapie in Höhe von 83,82 € bis 84,33 € bzw. 91,01 € bis 91,73 €. Die Angaben wurden der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [45] entnommen. Die Kosten setzen sich zusammen aus der jeweiligen angiologischen bzw. kardiologischen Grundpauschale und Zusatzpauschale.

I 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Evolocumab mit 8930,65 €. Da er nicht die Obergrenze des Verbrauchs berücksichtigt, unterschätzt der pU die Arzneimittelkosten.

Die Arzneimittelkosten pro Patient für die Statine werden aufgrund der abweichenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts sowie von den Fachinformationen abweichenden Angaben zur Dosierung sowohl über- als auch unterschätzt.

Die Arzneimittelkosten für die Fixkombination Ezetimib und Simvastatin werden aufgrund von der Fachinformation abweichenden Angaben zur Dosierung unterschätzt. Für die Fixkombinationen Ezetimib und Atorvastatin sind die vom pU berechneten Arzneimittelkosten auch bei Berücksichtigung anderer Angaben zur Dosierung plausibel, da die Preise für verschiedene Wirkstärken gleich sind.

Die Berechnung von Kosten für Bezafibrat, Fenofibrat und Colesevelam für die Behandlung von Patienten, die für eine Statintherapie nicht infrage kommen (Fragestellung 2), werden

vom pU aufgrund von in den Fachinformationen abweichenden Angaben zur Dosierung unterschätzt.

Die Arzneimittelkosten für die Wirkstoffe Ezetimib und Gemfibrozil sind plausibel. Für die Wirkstoffe Colestyramin sind die Arzneimittelkosten trotz der fehlenden Berücksichtigung des theoretischen Herstellerabatts in der Größenordnung plausibel.

Bei Berücksichtigung einer geringeren Behandlungsfrequenz ergibt sich eine Spanne von 22 997,00 € bis 62 935,60 € pro Jahr für die Durchführung der LDL-Apherese, im Gegensatz zu den Berechnungen des pU von 45 994,00 € bis 62 935,60 € pro Jahr. Zusätzlich können Kosten für eine einmalige angiologische bzw. kardiologische Beurteilung vor Therapiebeginn anfallen, die zwischen 83,82 € und 91,73 € liegen.

I 3.2.6 Versorgungsanteile

Bis zum Jahr 2017 geht der pU von einem moderaten Anstiegs der Prävalenz von 2 % pro Jahr aus. Bis zum Jahr 2017 geht er ebenfalls von einem Anstieg des Marktanteils der Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren bei Patienten mit Statintoleranz bis zu 1,5 % jährlich und einem etwas höheren Marktanteil bei Patienten mit Statintoleranz von bis zu 6 % jährlich aus. Da Evolocumab der erste in Europa zugelassene Wirkstoff in der Klasse der PCSK9-Inhibitoren ist, wird er laut den Annahmen des pU die Marktführerschaft übernehmen. Mit der im Jahr 2016 erwarteten Zulassung eines weiteren Wirkstoffs in dieser Wirkstoffklasse, geht der pU von einer Abnahme des Versorgungsanteils von 70 % auf 60 % aus.

I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten, die zudem sehr heterogen sind, ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für die einzelnen Patientengruppen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist jedoch in Gänze nicht nachvollziehbar und kann abschließend nicht bewertet werden. Der pU liefert als Quellen für die nicht-interventionelle Datenbankstudie lediglich einzelne Ergebnisse, ein Analysebericht wurde nicht mitgeliefert. Es fehlen ausführliche Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung (vor allem zur Hochrechnung auf Deutschland), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben (Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und gute Epidemiologischer Praxis) [20]. Die Bewertung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird zusätzlich erschwert, durch widersprüchliche Angaben zu Zahlen und Filterkriterien im Text und in Abbildungen des Dossiers (Modul 3 A S. 66 und 67, Modul 3 B S. 35 und 36).

Auch wenn die Berechnungen des pU aus den genannten Gründen nicht bewertbar sind, erscheint im Abgleich mit dem Qualitätsbericht der KBV die zu Fragestellung 3 ermittelte Anzahl von 96 618 der GKV-Patienten unplausibel. Im Qualitätsbericht der KBV wird für das Jahr 2014 von 1221 angenommenen Anträgen zur Durchführung einer LDL-Apherese bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie berichtet.

Der pU berechnet die Arzneimittelkosten pro Patient für Evolocumab mit 8930,65 €. Dabei berücksichtigt er nur die untere Grenze der Dosisspanne. Unter Berücksichtigung der gesamten Dosisspanne ergeben sich Kosten von 8930,65 € bis 12 365,52 €

Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts bzw. von den Fachinformationen abweichenden Angaben zur Dosierung wurden die Arzneimittelkosten für folgende Wirkstoffe neu berechnet:

Atorvastatin (10 mg bis 80 mg pro Tag): 47,23 € bis 130,12 €

Fluvastatin (20 mg bis 80 mg pro Tag): 47,23 € bis 83,90 €

Lovastatin (20 mg bis 40 mg pro Tag): 57,32 € bis 167,81 €

Pravastatin (10 mg bis 40 mg pro Tag): 47,23 € bis 80,58 €

Rosuvastatin (10 mg bis 40 mg pro Tag): 63,00 € bis 183,67 €

Simvastatin (10 mg bis 80 mg pro Tag): 43,90 € bis 123,53 €

Ezetimib und Simvastatin (10 / 10 mg bis 10 / 80 mg pro Tag) 649,81 € bis 770,33 €

Colesevelam Monotherapie bei Patienten, die für eine Statintherapie nicht infrage kommen (3750 mg bis 4375 mg pro Tag) 2345,49 € bis 2555,00 €

Bezafibrat (400 mg bis 600 mg pro Tag) 93,92 € bis 182,03 €

Fenofibrat (250 mg bis 400 mg pro Tag) 103,50 € bis 231,28 €

Die Arzneimittelkosten für die anderen Wirkstoffe sind in der Größenordnung plausibel.

Bei zusätzlicher Berücksichtigung einer geringeren Behandlungsfrequenz ergibt sich eine Spanne von 22 997,00 € bis 62 935,60 € pro Jahr für die Durchführung der LDL-Apherese.

I 4 Zusammenfassung der Bewertung

I 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie.

Evolocumab wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

I 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 5: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten, für die Statine infrage kommen ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [1] G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Evolocumab	Patienten, für die Statine infrage kommen	748 149	<p>Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist in Gänze nicht nachvollziehbar und kann nicht abschließend bewertet werden, da ein ausführlicher Analysebericht des angewendeten kommerziellen Datensatzes fehlt. Der pU liefert keine ausführlichen Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung (vor allem zur Hochrechnung auf Deutschland). Eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen ist somit abschließend nicht möglich. Die Bewertung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird zusätzlich erschwert, durch widersprüchliche Angaben zu Zahlen und Filterkriterien im Text und in Abbildungen des Dossiers (Modul 3 A S. 66 und 67, Modul 3 B S. 35 und 36).</p> <p>Auch wenn die Berechnungen des pU aus den genannten Gründen nicht bewertbar sind, erscheint im Abgleich mit dem Qualitätsbericht der KBV die ermittelte Anzahl von 96 618 der Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, unplausibel.</p> <p>Im Qualitätsbericht der KBV wird für das Jahr 2014 von 1221 angenommenen Anträgen zur Durchführung einer LDL-Apherese bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie berichtet.</p>
	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt	179 501	
	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	96 618 ^b	
<p>a: Angaben des pU b: Der pU weicht bei der Unterteilung dieser Patientengruppe von den Vorgaben des G-BA ab. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation lässt sich jedoch aus den Angaben im Dossier ableiten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

I 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Evolocumab	Patienten, für die Statine infrage kommen	8930,65 ^b	Die vom pU berechnete Untergrenze der Arzneimittelkosten pro Patient für Evolocumab wird unterschätzt. Eigene Berechnungen ergeben eine Spanne von 8930,65 €bis 12 365,52 € Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für Pravastatin von 47,23 €bis 80,58 € für Simvastatin von 43,90 €bis 123,53 €und für Ezetimib und Simvastatin von 649,81 €bis 770,33 € Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten für die anderen Wirkstoffe sind in der Größenordnung plausibel.
In Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien			
Pravastatin ^{c,d,e}		55,30 ^b	
Simvastatin ^{c,d,e}		62,16 ^b	
ZVT			
Maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie			
Pravastatin ^{c,d,e} oder Simvastatin ^{c,d,e} in Kombination mit		55,30 ^b 62,16 ^b	
Colestyramin		179,12–1063,49 (davon Arzneimittelkosten 176,62–1059,74 ^f)	
Colesevelam		1563,66–2345,49 ^b	
Ezetimib		641,44–642,69 (davon Arzneimittelkosten 637,69 ^f)	
Ezetimib und Atorvastatin	817,70 (davon Arzneimittelkosten 813,95 ^f)		
Ezetimib und Simvastatin	770,33 ^b		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Evolocumab ^c	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitie- renden Nebenwirkun- gen nicht infrage kommt	8930,65 ^b	Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Patient für Evolocumab werden unterschätzt. Eigene Berechnungen ergeben eine Spanne von 8930,65 €bis 12 365,52 €
ZVT			
Medikamentöse lipidsenkende Therapie als Monotherapie			
Colestyramin		179,12–1063,49 (davon Arzneimittelkosten 176,12–1059,74 ^f)	
Colesevelam		2345,49 ^b	
Bezafibrat		93,91 ^b	
Fenofibrat		163,12–239,59 ^b	
Gemfibrozil		120,87–176,98 (davon Arzneimittelkosten 118,37–173,23 ^f)	
Ezetimib	637,69 ^b		
Evolocumab	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	8930,65 ^b	Die vom pU berechnete Untergrenze der Arzneimittelkosten pro Patient für Evolocumab wird unterschätzt. Eigene Berechnungen ergeben eine Spanne von 8930,65 €bis 12 365,52 €
Ggf. in Kombination mit anderen medika- mentösen lipidsenkenden Therapien			
Pravastatin ^{c,d,e}		55,30 ^b	
Simvastatin ^{c,d,e}		62,16 ^b	
ZVT			
LDL-Apherese ^c		46 077,82–63 027,33 (davon Kosten für die Durchführung 45 994,00–62 935,60 ^f)	
Ggf. in Kombination mit anderen medika- mentösen lipidsenkenden Therapien			
Pravastatin ^{c,d,e}		55,30 ^b	
Simvastatin ^{c,d,e}	62,16 ^b	Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für Pravastatin von 47,23 € bis 80,58 €und für Simvastatin von 43,90 €bis 123,53 €sowie Kosten für die Durchführung der LDL-Apherese von 22 997,00 €bis 62 935,60 €	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

(Fortsetzung)

- a: Angaben des pU
b: Die berechneten Kosten stellen die Arzneimittelkosten dar. Es wurden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU angegeben.
c: Kosten für eine Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien werden vom pU nicht dargestellt.
d: Da sie zugleich Leitsubstanz der Festbetragsgruppe sind und aus Gründen der Übersichtlichkeit werden bei den Statinen nur die Kosten für Pravastatin und Simvastatin als die wirtschaftlichsten Wirkstoffe dargestellt.
e: Bei allen losen Kombinationstherapien berechnet der pU jeweils die Kosten für die Einzelwirkstoffe und weist die Gesamtkosten nicht aus.
f: eigene Aufteilung aus den Angaben im Dossiers
- GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low Density Lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

I 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 weitere Anpassung präsentiert.

„Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der Dyslipidämie ausgeschlossen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Evolocumab ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Art der Anwendung

Evolocumab ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Evolocumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 420 mg Dosis einmal monatlich erfolgt durch drei Fertipens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Evolocumab ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Evolocumab kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Jeder Fertipen ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung nicht injizieren, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte der Fertipen vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt des Fertipens injizieren. Der Fertipen wurde so entwickelt, dass er den gesamten Inhalt als Fixdosis abgibt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sollte Evolocumab mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte Evolocumab mit Vorsicht angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Getrockneter Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens aus Glas enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Überdosierung bzw. Notfallmaßnahmen

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Evolocumab 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Evolocumab. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.“

I 5 Literatur

1. 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]. 02.09.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-382/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2015-09-02.pdf.
2. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA 2014; 311(18): 1870-1882.
3. Amgen. Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 27.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf.
5. Stroses E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014; 63(23): 2541-2548.
6. MSD. Ezetrol 10mg Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. European Medicines Agency. Guideline on lipid lowering agents [online]. 18.11.2010 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100189.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ezetimib bei Hypercholesterinämie: Abschlussbericht; Auftrag A10-02 [online]. 18.07.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 90). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf.
9. Taylor A, Villines T, Stanek E, Devine P, Griffen L, Miller M et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. N Engl J Med 2009; 361(22): 2113-2122.
10. Villines T, Stanek E, Devine P, Turco M, Miller M, Weissman N et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. J Am Coll Cardiol 2010; 55(24): 2721-2726.

11. Amgen. Open label study of long term evaluation against LDL-C trial (OSLER) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.10.2015 [Zugriff: 26.10.2015].
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01439880>.
12. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809-1819.
13. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 331-340.
14. Schiel R, Müller UA. Four years' treatment efficacy of patients with severe hyperlipidemia: lipid lowering drugs versus LDL-apheresis. *Int J Artif Organs* 1995; 18(12): 786-793.
15. Böhler S, Scharnagl H, Freisinger F, Stojakovic T, Glaesmer H, Klotsche J et al. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. *Atherosclerosis* 2007; 190(2): 397-407.
16. Geller JC, Cassens S, Brosz M, Keil U, Bernarding J, Kropf S et al. Achievement of guideline-defined treatment goals in primary care: the German Coronary Risk Management (CoRiMa) study. *Eur Heart J* 2007; 28(24): 3051-3058.
17. Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Berlin: RKI; 2014.
URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA12.pdf?__blob=publicationFile.
18. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 661-667.
19. Steinhagen-Thiessen E, Bramlage P, Lösch C, Hauner H, Schunkert H, Vogt A et al. Dyslipidemia in primary care: prevalence, recognition, treatment and control; data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 31.
20. Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen; 3. Fassung 2012, geringfügig modifiziert 2014 [online]. 08.2014 [Zugriff: 23.11.2015].
URL: http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GPS_revision2-final_august2014.pdf.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2013 [online]. 12.2013 [Zugriff: 04.11.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2013.pdf.

22. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2014 [online]. 12.2014 [Zugriff: 04.11.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2014.pdf.
23. Abbott Arzneimittel. LIPIDIL 145 ONE: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. AbZ Pharma. Fenofibrat AbZ 100 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 01.2013. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. 1A Pharma. Bezafibrat 400 ret - 1 A Pharma: Fachinformation [online]. 06.2013. URL: http://www.1a-files.de/pdf/fi/2014_03_fi_51006804_it.pdf.
26. AbZ Pharma. Bezafibrat AbZ 400 mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. AstraZeneca. CRESTOR 5mg/10mg/20mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Bristol-Myers Squibb. Quantalan zuckerfrei: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Bristol-Myers Squibb. Pravasin protect 10mg/20mg/40mg: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Dr. Felgenträger. Vasosan P 400g Granulat Dose zur Herstellung einer Suspension: FAM-Text [online]. In: WEBAPO InfoSystem. 25.11.2014 [Zugriff: 12.05.2015]. URL: <http://www.lauer-fischer.de>.
31. MSD. Atozet 10/10mg, 10/20mg, 10/40mg, 10/80mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. MSD. INEGY: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. MSD. ZOCOR/ZOCOR FORTE: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Novartis Pharma. LOCOL 20mg/40mg Hartkapseln, 80mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Pfizer. Gevilon: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Sanofi. Cholestagel 625mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Wörwag Pharma. Bezagamma 200, Bezagamma 400 retard: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. AbZ Pharma. Fenofibrat AbZ 250mg Retardkapseln: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

39. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32(14): 1769-1818.
40. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 3. Quartal 2015 [online]. 25.06.2015 [Zugriff: 18.11.2015].
URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2015.pdf.
41. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg [online]. 02.10.2015 [Zugriff: 23.11.2015].
URL: http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2011/05/250/codiernummernstand2015_10_02.pdf.
42. Kassenärztliche Vereinigung Bremen. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung [online]. 01.07.2015 [Zugriff: 18.11.2015].
URL: <http://www.kvhb.de/sites/default/files/pseudonrn20150701.pdf>.
43. 1A Pharma. Lovastatin - 1 A Pharma Tabletten: Fachinformation [online]. 08.2012.
URL: http://www.1a-files.de/pdf/fi/2013_02_fi_51005142_it.pdf.
44. Pfizer. Sortis: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 18.11.2015].
URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [online]. 16.05.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf.

I Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien**I.A.1 Fragestellung 1: Patienten, für die Statine infrage kommen**

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studie LAPLACE-2.

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (Fragestellung 1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LAPLACE-2	RCT, doppelblind (lipidsenkende Basistherapie offen), parallel	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie, vorbehandelt oder unvorbehandelt mit Statinen	Evolocumab 140 mg q2w + Statin ^b (N = 557) Evolocumab 420 mg qm + Statin ^b (N = 562) Placebo + Statin ^b (N = 559) ^c Ezetimib qd + Atorvastatin (N = 221) Davon potenziell relevante Teilpopulation ^d : Evolocumab 140 mg q2w (n = 37) Evolocumab 420 mg qm (n = 41) Ezetimib (n = 33)	Placebo-Run-in: max. 4 Wochen Erste Randomisierung zur offenen Statintherapie Lipid-Stabilisierungsphase: 4 Wochen Zweite Randomisierung (innerhalb der Statinkohorte) zur Studientherapie Behandlungsphase: 12 Wochen (Nachbeobachtung nur für Evolocumab q2w: 2 Wochen)	198 Zentren in: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Niederlande, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2013–12/2013	primär: Veränderung des LDL-C Wertes sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Randomisiert auf: Simvastatin 40 mg, Rosuvastatin 5 mg oder 40 mg, Atorvastatin 10 oder 80 mg</p> <p>c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: Randomisierte und behandelte Hochrisiko-Patienten (Framingham Risiko > 20 % oder Sekundärprävention) mit 80 mg Atorvastatin Begleitbehandlung</p> <p>LDL: Low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; po: oral; q2w: alle 2 Wochen; qd: 1-mal täglich; qm: 1-mal monatlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (Fragestellung 1)

Studie	Intervention	Vergleich
LAPLACE-2	Evolocumab 140 mg q2w, s.c. + Placebo für Ezetimib qd, po. oder Evolocumab 420 mg qm, s.c. + Placebo für Ezetimib qd, po. Keine Dosisanpassung erlaubt	Ezetimib qd, po. + Placebo für Evolocumab q2w oder qm, s.c. Keine Dosisanpassung erlaubt
Basistherapie:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atorvastatin 80 mg qd, po. 		
Vorbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vierwöchige Lipid-Stabilisierung mit randomisierter Basistherapie 		
Erlaubte Begleittherapie:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diät und Sport ▪ freiverkäufliche Präparate, die den Lipidspiegel beeinflussen, in stabiler Dosis seit mindestens 4 Wochen vor dem Screening (z. B. Psyllium Präparate, pflanzliche Stanole, Omega-3 Fettsäuren ≤ 1000 mg /Tag, Niacin ≤ 200 mg/Tag) 		
Nicht erlaubte Begleittherapie:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ verschreibungspflichtige lipidsenkende Therapie: z. B. Fibrate, Gallensäureaustauscherharze (Resine) ▪ andere Therapien, die den Fettstoffwechsel beeinflussen: roter Hefereis, Zyklosporine, systemische Kortikosteroide, Vitamin A-Derivate ▪ CYP3A Inhibitoren ▪ Verschreibungspflichtige Amphetamine, Medikamente zur Gewichtsreduktion ▪ Cholchicin 		
po.: oral; q2w: alle 2 Wochen; qd: 1-mal täglich; qm: 1-mal monatlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus		

I.A.2 Fragestellung 2: Patienten, für die Statine nicht infrage kommen

Tabelle 10 und Tabelle 11 beschreiben die Studie GAUSS-2.

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab vs. Ezetimib (Fragestellung 2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GAUSS-2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit primärer Hyperlipidämie oder gemischter Dyslipidämie und Statinunverträglichkeit ^b	Evolocumab 140 mg q2w + Placebo qd (N = 103) Evolocumab 420 mg qm + Placebo qd (N = 102) Placebo q2w + Ezetimib qd (N = 51) Placebo qm + Ezetimib qd (N = 51) Davon potenziell relevante Teilpopulation ^c : Evolocumab 140 mg q2w (n = 40) Evolocumab 420 mg qm (n = 50) Ezetimib (n = 48)	Placebo-Run-in: 6 Wochen vor Randomisierung Behandlungsphase: 12 Wochen (Nachbeobachtung: nur für Evolocumab q2w: 2 Wochen)	51 Zentren in: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Kanada, Niederlande, Polen, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 01/2013–11/2013	primär: Veränderung des LDL-C Wertes sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Patienten, die mindestens 2 Statine nicht oder nur in niedriger Dosis vertragen haben</p> <p>c: Randomisierte und behandelte Hochrisiko-Patienten (Framingham Risiko > 20 % oder Sekundärprävention)</p> <p>LDL: Low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; po: oral; q2w: alle 2 Wochen; qd: 1-mal täglich; qm: 1-mal monatlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab vs. Ezetimib (Fragestellung 2)

Studie	Intervention	Vergleich
GAUSS-2	Evolocumab 140 mg q2w, s.c. + Placebo für Ezetimib qd, po. oder Evolocumab 420 mg qm, s.c. + Placebo für Ezetimib qd, po.	Ezetimib 10 mg qd, po. + Placebo für Evolocumab q2w oder qm, s.c.
	Keine Dosisanpassung erlaubt	Keine Dosisanpassung erlaubt
<p>Basistherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der lipidsenkenden Therapie (niedrigdosierte Statine^a, Resine oder Stanole) <p>Erlaubte Begleittherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diät und Sport ▪ freiverkäufliche Präparate, die den Lipidspiegel beeinflussen, in stabiler Dosis seit mindestens 4 Wochen vor dem Screening (z. B. Psyllium Präparate, pflanzliche Stanole, Niacin ≤ 200 mg/Tag) <p>Nicht erlaubte Begleittherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere verschreibungspflichtige lipidsenkende Therapien als die Basistherapie (z. B. Fibrate) ▪ andere Therapien, die den Fettstoffwechsel beeinflussen: roter Hefereis, Zyklosporine, systemische Kortikosteroide, Vitamin A-Derivate ▪ Verschreibungspflichtige Amphetamine, Medikamente zur Gewichtsreduktion 		
<p>a: folgende Statine in der maximalen wöchentlichen Dosierung von: Atorvastatin ≤ 70 mg, Simvastatin ≤ 140 mg, Pravastatin ≤ 140 mg, Rosuvastatin ≤ 35 mg, Lovastatin ≤ 140 mg, Fluvastatin ≤ 280 mg. Für Statine, die nicht aufgelistet wurden, galt eine maximale Wochendosis des siebenfachen der kleinstmöglichen Tablettengröße.</p> <p>po.: oral; q2w: alle 2 Wochen; qd: 1-mal täglich; qm: 1-mal monatlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus</p>		

I Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

Evolocumab

Bewertungsmodul II

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Simone Johner
- Catharina Brockhaus
- Elke Hausner
- Michaela Florina Kerekes
- Anja Schwalm
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Evolocumab, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung

Keywords: Evolocumab, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	II.vi
Abkürzungsverzeichnis	II.vii
II 1 Hintergrund	II.1
II 2 Nutzenbewertung	II.2
II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	II.2
II 2.2 Fragestellung	II.5
II 2.3 Fragestellung 1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	II.6
II 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	II.6
II 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	II.7
II 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	II.7
II 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	II.7
II 2.4 Fragestellung 2A und 2B: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	II.8
II 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	II.8
II 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	II.8
II 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	II.8
II 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	II.8
II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	II.9
II 2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	II.10
II 2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	II.10
II 2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)	II.11
II 2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	II.11
II 2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	II.12
II 2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	II.13
II 2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	II.13
II 2.6.2.3.2 Studienpool.....	II.14
II 2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	II.14
II 2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	II.14

II 2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	II.15
II 2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	II.15
II 2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	II.15
II 2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	II.15
II 2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	II.15
II 2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	II.16
II 2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	II.16
II 2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	II.16
II 2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	II.16
II 2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	II.16
II 3	Kosten der Therapie	II.17
II 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	II.17
II 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation....	II.17
II 3.1.2	Therapeutischer Bedarf.....	II.17
II 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	II.17
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	II.19
II 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.19
II 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3).....	II.19
II 3.2.1	Behandlungsdauer	II.20
II 3.2.2	Verbrauch	II.20
II 3.2.3	Kosten.....	II.20
II 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.21
II 3.2.5	Jahrestherapiekosten	II.21
II 3.2.6	Versorgungsanteile	II.22
II 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	II.22
II 4	Zusammenfassung der Bewertung.....	II.24
II 4.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	II.24

II 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.24
II 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	II.25
II 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	II.26
II 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	II.28
II 5 Literatur	II.30
II Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie.....	II.33
II Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) ...	II.35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab	II.2
Tabelle 2: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.4
Tabelle 3: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab	II.5
Tabelle 4: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.9
Tabelle 5: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.24
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	II.25
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	II.26
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Fragestellung 1)	II.33
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Fragestellung 1)	II.34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	low density lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
LDL-C	LDL-Cholesterin
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Evolocumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets homozygote familiäre Hypercholesterinämie.

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, 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 Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus 2 Fragestellungen. Dabei wurde Fragestellung 2 zusätzlich unterteilt in Patienten, die noch keine LDL-Apherese erhalten (2A), und Patienten, die bereits eine LDL-Apherese erhalten (2B).

Tabelle 1 zeigt die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen und die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Tabelle 1: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Teilpopulation	Prüfintervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Evolocumab	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
2A	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Evolocumab	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
2B	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Evolocumab als Zusatztherapie zu LDL-Apherese	

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein

Der pU schließt sich grundsätzlich der Festlegung des G-BA an, hat jedoch bei Fragestellung 2 nicht zwischen Patienten, die keine LDL-Apherese erhalten (2A) und solchen, die eine LDL-Apherese erhalten (2B), differenziert.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr definiert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festlegte.

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

Für Fragestellung 1 legte der pU eine 12-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie (TESLA) zum Vergleich von Evolocumab vs. Placebo, jeweils in Kombination mit der bestehenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie, vor. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, abzuleiten, da diese nicht die Mindeststudiendauer von 1 Jahr erfüllt. Da Evolocumab für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr als notwendig erachtet.

Damit liegen für Fragestellung 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind) keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Für Fragestellung 2 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) legte der pU keine Studien vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet homozygote familiäre Hypercholesterinämie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener und jugendlicher Patienten ab dem zwölften Lebensjahr ist weder bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1), noch bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden (Fragestellung 2), belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab im Anwendungsgebiet homozygote familiäre Hypercholesterinämie.

Tabelle 2: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese Behandlung erhalten	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apherese Behandlung erhalten		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus 2 Fragestellungen. Dabei wurde Fragestellung 2 zusätzlich unterteilt in Patienten, die noch keine LDL-Apherese erhalten (2A), und Patienten, die bereits eine LDL-Apherese erhalten (2B).

Tabelle 3 zeigt die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen und die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Tabelle 3: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Teilpopulation	Prüfintervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Evolocumab	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
2A	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Evolocumab	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
2B	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Evolocumab als Zusatztherapie zu LDL-Apherese	

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein

Der pU schließt sich grundsätzlich der Festlegung des G-BA an, hat jedoch bei Fragestellung 2 nicht zwischen Patienten, die keine LDL-Apherese erhalten (2A) und solchen, die eine LDL-Apherese erhalten (2B), differenziert.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr definiert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festlegt.

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

II 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 25.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 24.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 30.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 01.10.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifizierte der pU für Fragestellung 1 eine randomisierte, kontrollierte Studie (TESLA [1]). Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

In der Studie TESLA wurde bei HoFH Patienten Evolocumab mit Placebo verglichen. In beiden Studienarmen führten die Patienten ihre bisherige diätetische und medikamentöse lipidsenkende Therapie fort. Primäres Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Veränderung des Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) Spiegels nach 12 Wochen (die Charakteristika der Studie sind in II Anhang A, Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt).

Aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen ist die Studie TESLA für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet. Evolocumab ist für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen. Ein Hauptziel der Behandlung mit Lipidsenkern ist die Reduktion von Risiken und Komplikationen vaskulärer Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass diese Zielgrößen nur in Studien über einen längeren Zeitraum (i. d. R. mehrere Jahre) erfasst werden können. Auch in der Fachinformation zu Evolocumab findet sich entsprechend der Hinweis, dass die Wirkung von Evolocumab auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bisher noch nicht nachgewiesen wurde [2]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden abweichend vom pU 12 Monate als Mindeststudiendauer festgelegt. Auch die aktuellen Guidelines der European Medicines Agency (EMA) zur klinischen Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen empfehlen

für Medikamente mit unbekanntem Wirkmechanismus eine Studiendauer von 12 Monaten [3].

Darüber hinaus ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie TESLA fraglich. Die vorliegende Fragestellung umfasst Patienten, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie ist die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. In die Studie TESLA wurden HoFH Patienten mit einer stabilen medikamentösen lipidsenkenden Therapie eingeschlossen, die keine Apherese erhielten. Es liegen keine Informationen dazu vor, ob es sich bei der medikamentösen Therapie der Patienten bereits um die maximal ausgeschöpfte Therapie handelte. In der Studie erhielten die Patienten zusätzlich zur bestehenden Therapie entsprechend der Randomisierung Evolocumab oder Placebo. In beiden Studienarmen war keine Dosisanpassung der lipidsenkenden Basistherapie vorgesehen. Um der vorliegenden Fragestellung zu entsprechen, durfte die medikamentöse Therapie der Patienten vor der Studie noch nicht ausgeschöpft sein. Es hätte in der Studie die Option geben müssen, die lipidsenkende Basistherapie der Patienten anzupassen um der zweckmäßigen Vergleichstherapie maximal tolerierte lipidsenkende Therapie zu entsprechen. Waren hingegen die Möglichkeiten lipidsenkender Therapien bei den Patienten bereits vor Beginn der Studie ausgeschöpft (Fragestellung 2A), so wäre die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Vergleichsgruppe LDL-Apherese gewesen.

Damit liegen für Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

II 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

II 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab für diese Patienten nicht belegt.

II 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

II 2.4 Fragestellung 2A und 2B: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

II 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 25.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 24.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 30.06.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (09.07.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.07.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 01.10.2015)

Der pU identifiziert keine relevanten Studien. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

II 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

II 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab für diese Patienten nicht belegt.

II 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 4 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie dar.

Tabelle 4: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese Behandlung erhalten	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apherese Behandlung erhalten		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab dem zwölften Lebensjahr weder bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1), noch bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden (Fragestellung 2), belegt.

Die Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, der für die gesamte Zielpopulation einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie

- für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung);
- für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Der pU folgt damit zunächst der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Im Folgenden führt der pU jedoch aus, dass aufgrund der Schwere der Erkrankung davon ausgegangen werden könne, dass Patienten im deutschen Versorgungsalltag bereits eine maximale verfügbare diätetische und medikamentöse Therapie erhalten. Der Zusatznutzen von Evolocumab könne entsprechend nur anhand des Ergänzungseffekts von Evolocumab zur Standardtherapie gemessen werden. Aus diesem Grund definiert der pU die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie“ (vgl. Fragestellung 1) als „individualisierte lipidsenkende Standardtherapie (maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung)“.

An anderer Stelle führt der pU aus, ein Vergleich gegenüber der LDL-Apherese sei schwierig, da die LDL-Apherese nur in wenigen Ländern zur Verfügung stehe. Grundsätzlich könnten die besten therapeutischen Ergebnisse im Sinne einer Absenkung der LDL-C-Konzentration für diese besonders belasteten Patienten durch eine Kombination einer Behandlung mit Evolocumab und einer LDL-Apherese erzielt werden. Der pU bezieht sich dabei auf die 1-armige Studie TAUSSIG [4]. Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfehle für HoFH Patienten, die das Therapieziel unter einer maximal lipidsenkenden Behandlung nicht erreichten, die Durchführung einer zusätzlichen LDL-Apherese [5]. Vor diesem Hintergrund erscheint dem pU eine Aufteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie auf der einen Seite und der LDL-Apherese auf der anderen Seite als nicht zielführend.

Die Argumentation des pU ist nicht nachvollziehbar. So umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Evolocumab alle Erwachsenen und Jugendlichen HoFH Patienten ab dem zwölften Lebensjahr. Dabei besteht keine Einschränkung auf Patienten, die bereits eine maximale verfügbare diätetische und medikamentöse Therapie erhalten. In Deutschland ist die LDL-Apherese bei HoFH Patienten aufgrund der Schwere der Erkrankung als allgemein

verfügbare Therapieoption anzusehen. Für Patienten, die bereits eine maximale verfügbare diätetische und medikamentöse Therapie erhalten und damit nicht ausreichend therapiert sind, ist deshalb die LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, die zweckmäßige Vergleichstherapie. Nur bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apherese erhalten, ist der Zusatznutzen von Evolocumab ausschließlich über den additiven Effekt von Evolocumab zusätzlich zu LDL-Apherese zu bewerten (Fragestellung 2B).

II 2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

II 2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU war es, den Zusatznutzen von Evolocumab als Ergänzungstherapie zu anderen lipidsenkenden Therapien bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH, bei denen eine bestehende lipidsenkende Therapie nicht ausreicht, im Vergleich zur maximal tolerierten/verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie oder der nicht-medikamentösen LDL-Apherese zu bewerten.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wird bis auf folgende Punkte gefolgt:

Fragestellung

Bei der Formulierung der Fragestellung differenzierte der pU nicht zwischen Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft sind oder solchen, bei denen diese noch nicht ausgeschöpft worden sind.

Zusätzlich war bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren, noch darin zu unterscheiden, ob sie Evolocumab alternativ zur LDL-Apherese oder als Zusatztherapie zu LDL-Apherese erhalten. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen beziehen sich demnach auf folgende Populationen:

- 1) Erwachsene HoFH-Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.
- 2) Erwachsene HoFH-Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und
 - a) die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten,
 - b) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten.

Ein- und Ausschlusskriterien

Intervention / Komparator

Der pU hat für Fragestellung 2 nicht zwischen Patienten, die keine LDL-Apherese erhalten, und solchen, die eine LDL-Apherese erhalten, differenziert. Da dies jedoch aus therapeutischer Sicht 2 unterschiedliche Konstellationen darstellt, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung abweichend vom pU festgelegt, dass für Fragestellung 2A die Intervention Evolocumab sein sollte und für Fragestellung 2B Evolocumab in Kombination mit LDL-Apherese. Der Komparator sollte jeweils LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie sein.

Studiendauer

Der pU legte eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen fest. Er verweist in diesem Zusammenhang auf eine Publikation der EMA [6].

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Da es sich bei Evolocumab um eine Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung handelt, die insbesondere zur kardiovaskulären Risikoreduktion eingesetzt wird, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom pU eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten festgelegt (siehe Abschnitt II 2.3.1). Bei der vom pU zitierten Quelle der EMA [6] handelt es sich um eine veraltete Version der Leitlinien zur klinischen Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. In der aktuellen Version [3] wird für die Untersuchung von Medikamenten mit unbekanntem Wirkmechanismus eine Studiendauer von 12 Monaten empfohlen.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nannte der pU solche, die aus seiner Sicht relevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine Prüfung der Patientenrelevanz einzelner Endpunkte wurde nicht vorgenommen, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlagen.

II 2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab keine geeigneten Daten vorlagen (siehe Abschnitte II 2.3.1 und II 2.4.1) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

II 2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

II 2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat wichtige Schlagwörter und Freitextbegriffe zur Indikation nicht berücksichtigt. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus einer IQWiG-Nutzenbewertung zu Ezetimib bei Hypercholesterinämie [7] zeigt, dass es sinnvoll gewesen wäre, beispielsweise Cholesterol als Schlagwort und Freitextbegriff zu berücksichtigen. In der angesprochenen IQWiG-Nutzenbewertung wären sonst 2 der eingeschlossenen Referenzen zu einer relevanten Studie nicht gefunden worden [8,9].

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im EU-CTR in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Um die vom pU eingeschlossenen Studien aus Bewertungsmodul I (RUTHERFORD-2, EUCTR2012-001365-32 sowie GAUSS-2, EUCTR2012-001364-30) zu finden, wäre es notwendig gewesen, nach dem Wirkstoffcode „AMG 145“ zu suchen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT (Fragestellung 1 und 2) ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevanten RCT.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Da für Fragestellung 2 keine direkt vergleichende Studie identifiziert wurde, führte der pU eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (LDL-Apherese) durch. Bei der bibliografischen Recherche wurden keine potenziell relevanten Treffer identifiziert. Mangels passender Vergleichsstudien wurde laut pU daher von einem indirekten Vergleich abgesehen. Auf eine Prüfung der Informationsbeschaffung wurde deshalb verzichtet.

II 2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1

Der Studienpool des pU besteht für Fragestellung 1 aus der Studie TESLA. Die Studie ist aus den in Abschnitt II 2.3.1 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Fragestellung 2 (A und B)

Der pU identifiziert keine relevanten Studien für Fragestellung 2, daher entfällt die Kommentierung des Studienpools.

II 2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden nicht kommentiert, da keine relevanten direkt vergleichenden Studien mit Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (siehe Abschnitte II 2.3.1 und II 2.4.1).

II 2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

II 2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

II 2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

II 2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm für die Fragestellung 1 eingeschlossene Studie TESLA. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet (siehe Abschnitt II 2.3.1) und werden daher nicht kommentiert.

II 2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit HoFH basiert auf den Ergebnissen der TESLA-Studie. Der pU leitet aus den Ergebnissen einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diesen beansprucht er für die gesamte Zielpopulation der Patienten mit HoFH.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vom pU für Fragestellung 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind) vorgelegten Daten sind aus den zuvor genannten Gründen für die Beantwortung der Fragestellung 1 nicht relevant. Die Begründung ist dem Abschnitt II 2.3.1 zu entnehmen. Für Fragestellung 2 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese Behandlung erhalten [2A] bzw. die zugleich eine LDL-Apherese Behandlung erhalten [2B]) legte der pU keine Daten vor.

II 2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

II 2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab eingesetzt.

II 2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

II 2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

II 2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Bewertung von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

II 3 Kosten der Therapie

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

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

II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung HoFH stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [2].

Evolocumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit HoFH in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet [2].

Die Zielpopulation wird weiter differenziert in (siehe Abschnitt II 2.2):

- Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1),
- Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 2A), und
- Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 2B).

Der pU weicht von dieser Einteilung ab. Er differenziert nicht zwischen den 3 Patientengruppen.

II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Evolocumab den therapeutischen Bedarf insbesondere bei Patienten mit HoFH decke, die nicht auf diätetische und bisherige medikamentöse Therapien in maximal verträglicher Dosierung ansprechen, oder bei den eine Unverträglichkeit gegenüber bisheriger lipidsenkender Therapien besteht. Zudem sei Evolocumab in den nächsten Jahren der einzige für dieses Anwendungsbiet zugelassene Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitor. Insbesondere kardiovaskuläre Hochrisikopatienten hätten eine neue effektive Therapiemöglichkeit, um ihr erhebliches residuales Risiko für (weitere) kardiovaskuläre Ereignisse zu senken.

II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Auf Basis einer unsystematischen Literaturrecherche sowie einer ergänzenden Handsuche berichtet der pU von Prävalenzraten für Europa zwischen 1 pro 160 000 bis 1 pro 500 000

Einwohnern [10-12]. Weltweit liegen die Prävalenzraten nach Angaben des pU zwischen 1 pro 160 000 bis 1 pro 1 000 000 Einwohnern (geschätzt auf Basis historischer Daten) [13,14].

Der pU weist daraufhin, dass die Diagnoserate international gering ist. In den Niederlanden ist aufgrund eines systematischen genetischen Screening Programms die Diagnoserate mit > 70 % vergleichsweise hoch [15]. Die Prävalenz liegt dort zwischen 1 pro 372 000 und 1 pro 410 000 Einwohnern [15,16].

Zur Berechnung der GKV-Zielpopulation zieht der pU eine Befragung von 187 Ärzten aus deutschen Apheresezentren und Lipidambulanzen heran [17]. Danach wurden im Jahr 2012 95 HoFH Patienten in Deutschland behandelt.

- Unter Zugrundlegung einer Gesamtbevölkerungszahl von 80 767 500 [18] ermittelt der pU zunächst für Deutschland eine Prävalenzrate von 1 pro 850 000 Einwohner.
- Auf Basis des Mikrozensus 2011 geht der pU davon aus, dass 2013 72 471 000 Personen [18] im Alter ab 12 Jahren in Deutschland lebten. Der pU ermittelt, dass darunter 85 Patienten an einer HoFH leiden.
- Im nächsten Schritt zieht der pU 11 % privat versicherte Patienten ab [19] und berechnet 76 GKV-Patienten (95 %-KI [61; 95]) pro Jahr.

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der GKV-Patienten aufgrund der reduzierten Lebenserwartung von HoFH-Patienten überschätzt wird.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU berechnete Patientenzahl ist rechnerisch nachvollziehbar.

Es ist nicht eindeutig auf welche der 3 Patientengruppen sich die Patientenzahlen des pU beziehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Angaben in Walzer et al. 2013 auf HoFH-Patienten beziehen, die mit LDL-Apherese behandelt werden und somit der Zielpopulation von Fragestellung 2B entsprechen. So weisen Walzer et al. darauf hin, dass die LDL-Apherese in Deutschland den Therapiestandard darstellt und daher Ärzte aus deutschen Lipid- und Apheresezentren befragt wurden [17].

Weitere Angaben zur Anzahl der HoFH-Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt werden, finden sich im Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV). Dort wird jährlich über Anträge zur Durchführung einer LDL-Apherese bei HoFH Patienten berichtet. Danach wurden im Jahr 2013 114 Anträge und im Jahr 2014 187 Anträge angenommen [20,21]. Da sich die Daten der KBV nur auf die vertragsärztliche Versorgung, das heißt nur auf GKV-Patienten, beziehen, muss der Anteil der privat versicherten Patienten nicht abgezogen werden.

Unter Berücksichtigung der Anträge aus dem Jahre 2014 und eines Anteils von Personen > 12 Jahre von ca. 90 % [18] ergibt sich für Fragestellung 2B eine Anzahl von 168 Patienten.

Die Größenordnungen der GKV-Patienten für Fragestellung 1 und 2A sind auf Basis der Angaben in Modul 3C nicht quantifizierbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer leichten Zunahme der Prävalenz und Inzidenz der HoFH aus, obwohl mit einem Bevölkerungsrückgang zu rechnen sei. Der pU führt an, dass ein zunehmendes Bewusstsein beim ärztlichen Personal und in der Bevölkerung zu einem Anstieg der Diagnoserate führt.

II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt II 2.5 zu entnehmen.

II 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Evolocumab wird bei HoFH-Patienten in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet [2].

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie

- für Fragestellung 1 die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung sowie
- für Fragestellung 2A und 2B die LDL-Apherese gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

festgelegt.

Der pU gibt an, bei allen Patienten mit HoFH zunächst eine sogenannte „Basistherapie“ mit einem Statin in maximaler Dosierung erfolgt.

Für das zu bewertende Arzneimittel berechnet der pU daher die Kosten für Evolocumab zusätzlich zu dieser Therapie mit Statinen. Er berechnet keine Kosten für die Kombination von Evolocumab mit anderen Lipidsenkern gemäß der Zulassung.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie berechnet der pU die Kosten für die Therapie mit den Wirkstoffen Ezetimib, Lomitapid, Colesevelam und Colestyramin zusätzlich zu der Therapie mit Statinen. Alternativ zur Therapie mit Statinen werden die Kosten für die fixen Kombinationstherapien Ezetimib und Atorvastatin sowie Ezetimib und Simvastatin ermittelt. Der pU berechnet keine Kosten für die Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Lipidsenkern.

Weiterhin berechnet der pU die Kosten für eine LDL-Apherese ggf. mit begleitender Statintherapie. Kosten für die LDL-Apherese mit anderen begleitenden lipidsenkenden Therapien berechnet er nicht.

Bei allen losen Kombinationstherapien berechnet der pU jeweils die Kosten für die Einzelwirkstoffe. Die Gesamtkosten für die losen Kombinationstherapien berechnet der pU nicht.

Lomitapid ist aktuell nicht in Deutschland im Handel (Lauer Taxe Stand: 01.11.2015). Die Angaben des pU zu diesen Kosten werden daher nicht bewertet.

II 3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der medikamentösen Therapie entsprechen den Fachinformationen [2,22-33].

II 3.2.2 Verbrauch

Den Verbrauch von Evolocumab gibt der pU an mit 420 mg 1-mal pro Monat (12-mal pro Jahr) bis zu 420 mg alle 2 Wochen (26-mal pro Jahr). Diese Angaben entsprechen der Fachinformation [2].

Bei den Statinen sowie bei den fixen Kombinationstherapien rechnet der pU den Verbrauch lediglich auf Grundlage der in den Fachinformationen angegebenen Maximaldosierungen. Der Jahresverbrauch sollte jedoch basierend auf den Angaben in der Fachinformation ermittelt und im Rahmen einer Spanne als Minimum und Maximum angegeben werden.

Bei Simvastatin sowie bei der fixen Kombination von Ezetimib und Simvastatin geht der pU von einer Maximaldosis von 40 mg bzw. von 10 mg / 40 mg aus. In den Fachinformationen werden jedoch Höchstdosen von 80 mg bzw. von 10 mg / 80 mg angegeben [28,29].

Die Angaben zum Verbrauch von Colesevelam, Colestyramin und Ezetimib entsprechen den Fachinformationen [23,25,27,32]

Für die LDL-Apherese geht der pU von einer Behandlungsfrequenz von 1-mal pro Woche (52-mal pro Jahr) aus. In einer aktuellen Leitlinie zur Behandlung der HoFH wird als theoretisch optimale Frequenz eine LDL-Apherese 1-mal pro Woche genannt und darauf hingewiesen, dass in den meisten Zentren die Therapie 1-mal alle 2 Wochen durchgeführt wird [10]. Daher ist eine Spanne von 26 bis 52 Behandlungen pro Jahr möglich.

II 3.2.3 Kosten

Evolocumab ist erstmalig zum 15.09.2015 in der Lauer Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 2060,92 € für eine Packung (Wirkstärke 140 mg Injektionslösung) mit 6 Spritzen.

Bei allen Wirkstoffen mit generischem Wettbewerb, die in eine Festbetragsgruppe eingeordnet wurden, berücksichtigt der pU den theoretischen Herstellerrabatt nicht, sondern den in der Lauer Taxe ausgewiesenen Herstellerrabatt.

Für den Wirkstoff Ezetimib sind 2 Präparate (Handelsname: INEGY und GOLTOR) mit identischen Apothekenverkaufspreisen verfügbar. In der geringsten Wirkstärke 10 / 10 mg ist jedoch das Präparat INEGY aufgrund eines höheren Herstellerrabatts wirtschaftlicher und sollte daher den Kostenberechnungen zugrunde gelegt werden.

Für den Wirkstoff Colestyramin wurden die Kosten für verschiedene Präparate angegeben. Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten des pU beruhen auf dem wirtschaftlichsten Präparat Vasosan.

Die vom pU angegebenen Kosten der anderen Wirkstoffe werden korrekt entsprechend dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2015 wiedergegeben.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese; 15,30 € [34] und der Sachkostenpauschale zusammen. Diese wird jeweils von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen festgelegt. Auf Basis der öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen gibt der pU eine Spanne von 869,20 € [35] bis 1195,00 € [36] an woraus sich eine Spanne für die Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 884,50 € bis 1210,30 € ergibt. Diese Angaben sind plausibel.

II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Evolocumab gibt der pU korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind [2].

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt der pU verschiedene Kosten für zusätzliche Leistungen an. So führt der pU die Beurteilung der Nierenfunktion bei Rosuvastatin [22] die Kontrolle des Transaminasenspiegels bei Lovastatin [33] Leberfunktionstests bei Atorvastatin [31] und Ezetimib [27] sowie die regelmäßige Kontrolle der Blutelektrolyte bei Colestyramin [23,25] auf. Bei der LDL-Apherese berücksichtigt der pU Kosten für eine einmalige angiologische oder kardiologische Untersuchung vor Beginn der Therapie in Höhe von 83,82 € bis 84,33 € bzw. 91,01 € bis 91,73 €. Die Angaben wurden der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [37] entnommen. Die Kosten setzen sich zusammen aus der jeweiligen angiologischen bzw. kardiologischen Grundpauschale und Zusatzpauschale.

II 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Evolocumab mit 12 365,52 € bis 26 791,96 €. Diese Angaben sind plausibel.

Die Arzneimittelkosten pro Patient für die Statine werden aufgrund der abweichenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts sowie von den Fachinformationen abweichenden Angaben zur Dosierung sowohl über- als auch unterschätzt.

Die Arzneimittelkosten für die Fixkombination Ezetimib und Simvastatin werden aufgrund von der Fachinformation abweichenden Angaben zur Dosierung unterschätzt. Für die Fixkombinationen Ezetimib und Atorvastatin sind die vom pU berechneten Arzneimittelkosten auch bei Berücksichtigung anderer Angaben zur Dosierung plausibel, da die Preise für verschiedene Wirkstärken gleich sind.

Die Arzneimittelkosten sind für die Wirkstoffe Ezetimib und Colesevelam sind plausibel und für den Wirkstoff Colestyramin trotz der fehlenden Berücksichtigung des theoretischen Herstellerabatts in der Größenordnung plausibel.

Bei Berücksichtigung einer geringeren Behandlungsfrequenz ergibt sich eine Spanne von 22 997,00 € bis 62 935,60 € pro Jahr für die Durchführung der LDL-Apherese im Gegensatz zu den Berechnungen des pU von 45 994,00 € bis 62 935,60 € pro Jahr. Zusätzlich können Kosten für eine einmalige angiologische bzw. kardiologische Beurteilung vor Therapiebeginn anfallen, die zwischen 83,82 € und 91,73 € liegen.

II 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass die gesamte Zielpopulation für eine Ergänzungstherapie mit Evolocumab infrage kommt. Mit den verfügbaren Therapieoptionen könnten in Leitlinien empfohlenen Zielwerte nicht erreicht werden. Weiterhin seien außer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff keine weiteren Kontraindikationen in der Fachinformation beschrieben.

Daher erwartet der pU einen Versorgungsanteil von 100 %.

II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der GKV-Patienten wird vom pU unterschätzt, insbesondere da Patienten die keine LDL-Apherese erhalten, vermutlich nicht berücksichtigt werden.

Eigene Berechnungen ergeben für Fragestellung 2B eine Anzahl von 168 Patienten. Die Zahl der in den Fragestellungen 1 und 2A definierten Patienten können auf Basis der Angaben in Modul 3C nicht quantifiziert werden.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Patient für Evolocumab sind plausibel.

Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts sowie von den Fachinformationen abweichenden Angaben zur Dosierung wurden die Arzneimittelkosten für folgende Wirkstoffe neu berechnet:

Atorvastatin (10 mg bis 80 mg pro Tag):	47,23 €bis 130,12 €
Fluvastatin (20 mg bis 80 mg pro Tag):	47,23 €bis 83,90 €
Lovastatin (20 mg bis 40 mg pro Tag):	57,32 €bis 167,81 €
Pravastatin (10 mg bis 40 mg pro Tag):	47,23 €bis 80,58 €
Rosuvastatin (10 mg bis 40 mg pro Tag)	63,00 €bis 183,67 €
Simvastatin (40 mg bis 80 mg pro Tag):	77,28 €bis 123,53 €
Ezetimib und Simvastatin (10 / 10 mg bis 10 / 80 mg pro Tag)	649,81 €bis 770,33 €

Die Arzneimittelkosten für die anderen Wirkstoffe sind in der Größenordnung plausibel.

Bei zusätzlicher Berücksichtigung einer geringeren Behandlungsfrequenz ergibt sich eine Spanne von 22 997,00 €bis 62 935,60 €pro Jahr für die Durchführung der LDL-Apherese.

II 4 Zusammenfassung der Bewertung

II 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet homozygote familiäre Hypercholesterinämie.

Evolocumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

II 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 5: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese Behandlung erhalten	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apherese Behandlung erhalten		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Evolocumab	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1)	keine Angaben	auf Basis der Angaben in Modul 3 C nicht quantifizierbar
	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 2A)	keine Angaben	auf Basis der Angaben in Modul 3 C nicht quantifizierbar
	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 2B)	76	Eigene Berechnungen ergeben für Fragestellung 2B eine Anzahl von 168 Patienten.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HoFH: homozygoter familiärer Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Evolocumab	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1)	12 365,52–26 791,96 ^b	Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Patient für Evolocumab sind plausibel. Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für Pravastatin von 47,23 € bis 80,58 € für Simvastatin von 77,28 € bis 123,53 € und für Ezetimib und Simvastatin von 649,81 € bis 770,33 € Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten für die anderen Wirkstoffe sind in der Größenordnung plausibel.
in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien			
Pravastatin ^{c,d,e}		55,30 ^b	
Simvastatin ^{c,d,e}		62,16 ^b	
ZVT			
Maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie			
Pravastatin ^{c,d,e} oder Simvastatin ^{c,d,e} in Kombination mit		55,30 ^b 62,16 ^b	
Colestyramin		179,12–1063,49 (davon Arzneimittelkosten 176,62–1059,74 ^f)	
Colesevelam		1563,66–2345,49 ^b	
Ezetimib		641,44–642,69 (davon Arzneimittelkosten 637,69 ^f)	
Ezetimib und Atorvastatin		817,70 (davon Arzneimittelkosten 813,95 ^f)	
Ezetimib und Simvastatin		770,33 ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Evolocumab	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 2A) Oder die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 2B)	12 365,52–26 791,96 ^b	Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Patient für Evolocumab sind plausibel.
in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien			
Pravastatin ^{c,d,e}		55,30 ^b	Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für Pravastatin von 47,23 € bis 80,58 € und für Simvastatin von 77,28 € bis 123,53 € sowie Kosten für die Durchführung der LDL-Apherese von 22 997,00 € bis 62 935,60 €
Simvastatin ^{c,d,e}		62,16 ^b	
ZVT			
LDL-Apherese ^c		46 077,82–63 027,33 (davon Arzneimittelkosten 45 994,00–62 935,60 ^f)	
Ggf. medikamentöse lipidsenkende Therapie			
Pravastatin ^{c,d,e}		55,30 ^b	
Simvastatin ^{c,d,e}	62,16 ^b		
<p>a: Angaben des pU b: Die berechneten Kosten stellen die Arzneimittelkosten dar. Es wurden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU angegeben. c: Kosten für eine Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien werden vom pU nicht dargestellt. d: Da sie zugleich Leitsubstanz der Festbetragsgruppe sind und aus Gründen der Übersichtlichkeit werden bei den Statinen nur die Kosten für Pravastatin und Simvastatin als die wirtschaftlichsten Wirkstoffe dargestellt. e: Bei allen losen Kombinationstherapien berechnet der pU jeweils die Kosten für die Einzelwirkstoffe und weist die Gesamtkosten nicht aus. f: eigene Aufteilung aus den Angaben im Dossiers</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HoFH: homozygoter familiärer Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

II 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 weitere Anpassung präsentiert.

„Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der Dyslipidämie ausgeschlossen werden.

Dosierung

Die initial empfohlene Dosis beträgt 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apheresepatienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Art der Anwendung

Evolocumab ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Evolocumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 420 mg Dosis einmal monatlich oder alle zwei Wochen erfolgt durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Evolocumab ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Evolocumab kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Jeder Fertigpen ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung nicht injizieren, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte der Fertigpen vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt des Fertigpens injizieren. Der Fertigpen wurde so entwickelt, dass er den gesamten Inhalt als Fixdosis abgibt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sollte Evolocumab mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte Evolocumab mit Vorsicht angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Getrockneter Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens aus Glas enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Überdosierung bzw. Notfallmaßnahmen

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Evolocumab 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Evolocumab. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.“

II 5 Literatur

1. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 85(9965): 341-350.
2. Amgen. Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 27.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf.
4. Bruckert E, Blaha V, Stein EA, Raal FJ, Kurtz C, Honarpour N et al. Trial assessing long-term use of PCSK9 Inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSSIG): efficacy and safety in patients with familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis [Poster]. American Heart Association Scientific Sessions 2014; 15.-19.11.2014; Chicago, USA.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2012; 39(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-51.
6. European Medicines Agency. Guideline on lipid lowering agents [online]. 18.11.2010 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100189.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ezetimib bei Hypercholesterinämie: Abschlussbericht; Auftrag A10-02 [online]. 18.07.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 90). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf.
8. Taylor A, Villines T, Stanek E, Devine P, Griffen L, Miller M et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361(22): 2113-2122.
9. Villines T, Stanek E, Devine P, Turco M, Miller M, Weissman N et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(24): 2721-2726.
10. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management: a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146-2157.

11. Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein: a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10(6): 263-270.
12. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425-2437.
13. European Atherosclerosis Society. New EAS Consensus Statement on Homozygous FH is published [online]. 23.07.2014 [Zugriff: 03.11.2014]. URL: <http://www.eas-society.org/Newsletter-Archive.aspx?newsId=345&mode=printView>.
14. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR (Ed). *The metabolic and molecular bases of inherited disease: volume II*. New York: McGraw-Hill; 2001. S. 2863-2913.
15. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease; consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478a-3490a.
16. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2014; 36(9): 560-565.
17. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5(5): 189-192.
18. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (2009-2013), Altersjahre (unter 1 Jahr - 85 Jahre und mehr) [online]. In: Genesis-Online. [Zugriff: 05.05.2015]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/>.
19. Statistische Bundesamt. Private Kranken- und Pflegeversicherung, Versicherte; Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Versicherungsart [online]. In: Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 04.12.2014. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2013 [online]. 12.2013 [Zugriff: 04.11.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2013.pdf.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2014 [online]. 12.2014 [Zugriff: 04.11.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2014.pdf.
22. AstraZeneca. CRESTOR 5mg/10mg/20mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Bristol-Myers Squibb. Quantalan zuckerfrei: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

24. Bristol-Myers Squibb. Pravasin protect 10mg/20mg/40mg: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Dr. Felgenträger. Vasosan P 400g Granulat Dose zur Herstellung einer Suspension: FAM-Text [online]. In: WEBAPO InfoSystem. 25.11.2014 [Zugriff: 12.05.2015]. URL: <http://www.lauer-fischer.de>.
26. MSD. Atozet 10/10mg, 10/20mg, 10/40mg, 10/80mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. MSD. Ezetrol 10mg Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. MSD. INEGY: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. MSD. ZOCOR/ZOCOR FORTE: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Novartis Pharma. LOCOL 20mg/40mg Hartkapseln, 80mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Pfizer. Sortis: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Sanofi. Cholestagel 625mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. 1A Pharma. Lovastatin - 1 A Pharma Tabletten: Fachinformation [online]. 08.2012. URL: http://www.1a-files.de/pdf/fi/2013_02_fi_51005142_it.pdf.
34. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 3. Quartal 2015 [online]. 25.06.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2015.pdf.
35. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg [online]. 02.10.2015 [Zugriff: 23.11.2015]. URL: http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2011/05/250/codiernummernstand2015_10_02.pdf.
36. Kassenärztliche Vereinigung Bremen. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung [online]. 01.07.2015 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <http://www.kvhb.de/sites/default/files/pseudonrn20150701.pdf>.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [online]. 16.05.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf.

II Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie**Fragestellung 1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind**

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studie TESLA.

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Fragestellung 1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TESLA	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene und jugendliche Patienten (Alter ≥ 12 Jahre) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einer stabilen lipidsenkenden Basistherapie	Evolocumab 420 mg qm (N = 33) Placebo qm (N = 17)	Screening: 10 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase: 12 Wochen	17 Zentren in: Belgien, Frankreich, Italien, Kanada, Libanon, Niederlande, Spanien, Südafrika, Tschechien, USA 02/2013–01/2014	primär: Veränderung des LDL-C Wertes sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>LDL: Low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; qm: 1-mal monatlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Fragestellung 1)

Studie	Intervention	Vergleich
TESLA	Evolocumab 420 mg qm, s.c. Keine Dosisanpassung erlaubt	Placebo qm, s.c. Keine Dosisanpassung erlaubt
<p>Basistherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der bestehenden lipidsenkenden Therapie: Statin-Vortherapie, bzw. der Therapie mit anderen lipidsenkenden Präparaten (z. B. Cholesterolabsorptions-Inhibitoren, Gallensäureaustauscherharze, Niacin) <p>Erlaubte Begleittherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diät und Sport ▪ freiverkäufliche Präparate, die den Fettlevel beeinflussen, in stabiler Dosis seit mindestens 4 Wochen vor dem Screening (z. B. Psyllium Präparate, pflanzliche Stanole, Niacin ≤ 200 mg/Tag, Omega-3 Fettsäuren ≤ 1000 mg /Tag) <p>Nicht erlaubte Begleittherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verschreibungspflichtige Amphetamine, Medikamente zur Gewichtsreduktion 		
qm: 1-mal monatlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus		

II Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?