

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 16.09.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2018 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 Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

Evolocumab ist auch für die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zugelassen. Diese Indikation ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------|---|--|
| 1 | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^b | maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung |
| 2 | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt | andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-hemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung |
| 3 | Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind | LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapie-refraktären Verläufen) ^c ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis.
c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt (Fragestellung 1), ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab.

Für Fragestellung 1 nennt der pU eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings grenzt er in den weiteren Angaben im Dossier die medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung auf Ezetimib als primäre Therapieoption ein. Diese Eingrenzung ist inhaltlich nicht sinnvoll und entspricht nicht der Festlegung des G-BA. Ihr wird daher nicht gefolgt. Für Fragestellung 3 folgt der pU bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA. Fragestellung 2 ist kein Bestandteil des Dossiers des pU. Der pU begründet dies mit dem Fehlen von Daten, die in einem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden würden.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen. Auch für Fragestellung 3, für die der pU eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen festlegt, wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie eine längere Studiendauer als sinnvoll erachtet, um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

Für Fragestellung 1 legt der pU 1 doppelblinde, multizentrische RCT (FOURIER) zum Vergleich von Evolocumab vs. Placebo, jeweils in Kombination mit einer stabilen lipidsenkenden Hintergrundtherapie, vor.

Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, abzuleiten.

- Zum einen war nicht sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten, was Voraussetzung für eine zulassungsgemäße Anwendung von Evolocumab ist.
- Zum anderen entspricht der Komparator in der Studie nicht der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung. Entsprechend der Fragestellung (Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen) bedarf es für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Eskalation der bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der FOURIER-Studie jedoch nicht gegeben.

Damit liegen für Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt

Fragestellung 2 ist nicht Bestandteil des Dossiers des pU. Es liegen somit keine Daten für eine Nutzenbewertung vor. Daraus ergibt sich für Fragestellung 2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für Fragestellung 3 legt der pU 1 sechswöchige randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (APHERESE) zum Vergleich von Evolocumab vs. LDL-Apherese, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden medikamentösen Hintergrundtherapie, vor. Diese Studie ist aufgrund der kurzen Dauer der randomisierten Studienphase von nur 6 Wochen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, abzuleiten. Auch für diese Patientenpopulation wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie eine längere Studiendauer als sinnvoll erachtet, um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

Damit liegen für Fragestellung 3 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für keine der 3 Fragestellungen belegt.

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

Tabelle 3: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^b | maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | Zusatznutzen nicht belegt |
| Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt | andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | Zusatznutzen nicht belegt |
| Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind | LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) ^c ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis.</p> <p>c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.