

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab:

- zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 10 bis 17 Jahren und
- in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) im Alter von 10 und 11 Jahren.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
3	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
4	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Sofern keine Statinintoleranz bzw. Kontraindikation besteht, ist Evolocumab gemäß Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit HeFH indiziert, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.
c. Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.
d. Gemäß Hinweis des G-BA kann die maximal tolerierte medikamentöse Therapie auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden. Darüber hinaus entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend.
e. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren ist zu berücksichtigen.

HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Für Fragestellung 2 und 4 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Fragestellungen 1 und 3 benennt der pU zwar die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, folgt dieser jedoch nur eingeschränkt und schlussfolgert, dass eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspreche. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend erläutert. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt dementsprechend für alle Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für

Fragestellung 1 und 3 nicht sachgerecht

Der pU gibt an, dass für die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern weder in den zugehörigen Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert sei, sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte“ Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Er hebt hervor, dass für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern insbesondere die Einschätzung bzw. Entscheidung der Ärztin oder des Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend sei und dass die maximal tolerierte Dosis einer Patientin bzw. eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden könne. Daher entspreche eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht. Zwar wird dem pU zugestimmt, dass eine maximal tolerierte Dosis nicht grundsätzlich mit der zugelassenen Höchstdosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann. Es existieren für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch klare Empfehlungen für eine Therapieeskalation in Abhängigkeit von den Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Werten. Empfehlungen für eine stabile Therapie unabhängig von LDL-C-Zielwerten finden sich in den Leitlinien hingegen nicht. Darüber hinaus weist der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit darauf hin, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Insgesamt liegt somit keine hinreichende Begründung zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt daher für alle Fragestellungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 1: Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Gegensatz dazu zieht der pU die 24-wöchige Studie HAUSER-RCT heran. Die vom pU vorgelegte Studie HAUSER-RCT ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird die Studie HAUSER-RCT beschrieben und der Ausschluss begründet.

Vom pU vorgelegte Studie HAUSER-RCT

Die Studie HAUSER-RCT ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie.

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche ≥ 10 und ≤ 17 Jahre mit einer diagnostizierten HeFH. Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen LDL-C Wert ≥ 130 mg/dl im nüchternen Zustand aufweisen sowie ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening mit einem zugelassenen Statin in stabiler Dosierung, die im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes keine weitere Intensivierung erfordert, behandelt worden sein.

In die Studie HAUSER-RCT wurden 158 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Evolocumab (N = 105) oder Placebo (N = 53) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Evolocumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Darüber hinaus haben Patientinnen und Patienten die fettarme Diät sowie die stabile lipidsenkende Therapie als Hintergrundtherapie während der Studienbehandlung unverändert fortgesetzt. Patientinnen und Patienten wurden 24 Wochen in der Studie HAUSER-RCT behandelt und konnten nach Studienende die Behandlung mit Evolocumab in der 1-armigen, offenen Extensionsstudie HAUSER-OLE fortsetzen bzw. bei vorheriger Behandlung mit Placebo neu beginnen.

Primärer Endpunkt in der Studie HAUSER-RCT war die Veränderung des LDL-C Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Studie HAUSER-RCT für die Nutzenbewertung

Die Studie HAUSER-RCT ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Maßgeblich für die Nichteignung sind:

- eine zu kurze Studiendauer von 24 Wochen (Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie ≥ 12 Monate),
- eine falsche Population (es war nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend der Zulassung von Evolocumab eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten) und
- die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da während der Studie trotz Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte keine Anpassungen der lipidsenkenden Therapie im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes bzw. der Ärztin erlaubt war.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind***Studienpool***

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind***Studienpool***

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch. Für die Intervention identifiziert der pU die 1-armige Studie HAUSER-OLE. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung durch.

Die 1-armige Studie HAUSER-OLE ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, liegen keine

geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 4: Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Studienpool

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert. In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch, identifiziert allerdings keine relevante Studie.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine Daten 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:

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

Tabelle 3: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
4	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Sofern keine Statintoleranz bzw. Kontraindikation besteht, ist Evolocumab gemäß Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit HeFH indiziert, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C Ziele nicht erreichen.
c. Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.
d. Gemäß Hinweis des G-BA kann die maximal tolerierte medikamentöse Therapie auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden. Darüber hinaus entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend.
e. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren ist zu berücksichtigen.

HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.