

I 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 Evinacumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.01.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^b und / oder LDL-Apherese ^c (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten. c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein	

Der pU weicht in Modul 3 A im Wortlaut von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab und Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Die Überprüfung der Informationsbeschaffung ergab keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu schließt der pU für den direkten Vergleich die RCT ELIPSE-HoFH ein. Darüber hinaus identifiziert der pU im Rahmen seiner Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Evinacumab die 1-armige Studie R1500-CL-1719. Beide Studien sind nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Nachfolgend werden die Studien ELIPSE-HoFH und R1500-CL-1719 beschrieben und der Ausschluss jeweils begründet.

Vom pU eingeschlossene Studien

ELIPSE-HoFH

Die Studie ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629) ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Evinacumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HoFH. Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert ≥ 70 mg/dl aufweisen. Darüber hinaus sollten Patientinnen und Patienten auf ein maximal toleriertes Statin, Ezetimib und einen Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9(PCSK9)-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) eingestellt sein, sofern keine dokumentierte Vorgeschichte von Verträglichkeitsproblemen, ein geringes oder kein Therapieansprechen oder andere dokumentierte Gründe vorlagen. Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie konnte zudem eine LDL-Apherese oder andere lipidsenkende Wirkstoffe umfassen und sollte zum Screening mindestens 4 Wochen stabil sein. Zudem sollten Patientinnen und Patienten für die Dauer der Studie eine stabile, fettarme oder herzgesunde Ernährung sowie ein stabiles Trainingsprogramm einhalten.

In der Studie ELIPSE-HoFH wurden 65 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Evinacumab (N = 43) oder Placebo (N = 22) randomisiert.

Die Studie ELIPSE-HoFH gliedert sich in 2 Behandlungsphasen. In der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (Double-Blind Treatment Period) wurden Patientinnen und Patienten entweder mit Evinacumab oder Placebo behandelt. In der anschließenden, 24-wöchigen offenen Behandlungsphase (Open-Label Treatment Period) wurden alle Patientinnen und

Patienten ausschließlich mit Evinacumab behandelt. Die Dosierung von Evinacumab entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Darüber hinaus sollten Patientinnen und Patienten die stabile lipidsenkende Therapie über den ganzen Studienzeitraum vom Screening bis zum Ende der offenen Behandlungsphase fortführen. Nach Abschluss der offenen Behandlungsphase konnten Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Evinacumab in der offenen 1-armigen Studie R1500-CL-1719 optional fortsetzen.

Primärer Endpunkt in der Studie ELIPSE-HoFH war die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 (doppelblinde Behandlungsphase).

R1500-CL-1719

Die Studie R1500-CL-1719 ist eine 1-armige, offene Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die entweder die Studie ELIPSE-HoFH bzw. die Studie R1500-CL-1331 abgeschlossen haben und folglich bereits mit Evinacumab behandelt wurden oder Evinacumab-naive Patientinnen und Patienten, jeweils ≥ 12 Jahre mit HoFH. Patientinnen und Patienten setzten zusätzlich zur Behandlung mit Evinacumab eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie fort. Zudem sollten alle Patientinnen und Patienten während der gesamten Studiendauer eine herzgesunde Ernährung und ein Trainingsprogramm einhalten. In der Studie R1500-CL-1719 wurden insgesamt 116 erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) und 14 jugendliche Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre) eingeschlossen.

Primärer Endpunkt in der Studie R1500-CL-1719 waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die 1-armige Studie R1500-CL-1719 ist nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keine vergleichenden Daten liefert. Daher wird die Studie R1500-CL-1719 nachfolgend nicht weiter kommentiert.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Studie ELIPSE-HoFH für die Nutzenbewertung

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

- eine zu kurze vergleichende Studiendauer von 24 Wochen (Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie ≥ 12 Monate),
- die Unklarheit, ob für einen relevanten Anteil der Studienpopulation tatsächlich die medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung in der Vorbehandlung ausgeschöpft worden sind ($> 20\%$ der Studienpopulation wurde aufgrund von mangelnder Verfügbarkeit nicht mit Ezetimib behandelt) und

- die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Mindestens 36,3 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden nicht gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt, da sie weder Evolocumab noch LDL-Apherese erhielten. Zudem ist es fraglich ob für Patientinnen und Patienten, die mit Evolocumab behandelt wurden, zusätzlich noch eine LDL-Apherese infrage kam bzw. ob für Patientinnen und Patienten, die eine LDL-Apherese erhalten haben, eine Anpassung der LDL-Apherese-Frequenz noch infrage kam. Dabei veranschaulichen die dargestellten Studienergebnisse (Endpunkt Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Kriterien der European Artherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LDL-Apherese erfüllen), dass insbesondere die LDL-Apherese für die Mehrheit der Studienpopulation angezeigt gewesen wäre.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Evinacumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^b und / oder LDL-Apherese ^c (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten. c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.