

# **Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

## **DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-05

Version: 1.0

Stand: 08.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1762

DOI: 10.60584/A24-05

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

10.01.2024

## Interne Projektnummer

A24-05

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-05>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-05>.

### **Schlagwörter**

Evinacumab, Homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT03399786

### **Keywords**

Evinacumab, Homozygous Familial Hypercholesterolemia, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT03399786

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochen Schneider, Saarland University Medical Center, Homburg / Saar; University of Luxembourg

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Selver Altin
- Moritz Felsch
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Kristina Schaubert
- Veronika Schneck
- Katharina Wölke

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Evinacumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Evinacumab wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

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

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

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

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.

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

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schneider, Jochen	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.21</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.22</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.23</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.26</b>
<b>I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie ELIPSE-HoFH.....</b>	<b>I.27</b>
<b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.31</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab .....	I.6
Tabelle 3: Evinacumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab .....	I.10
Tabelle 5: Evinacumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evinacumab vs. Placebo .....	I.27
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Evinacumab vs. Placebo .....	I.29
Tabelle 8: Charakterisierung der lipidsenkenden Vor- bzw. Begleittherapie in der vom pU eingeschlossenen Studie ELIPSE-HoFH – RCT, direkter Vergleich: Evinacumab vs. Placebo .....	I.30

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Studie ELIPSE-HoFH.....	I.19

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular Disease (arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung)
EAS	European Atherosclerosis Society
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

## 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 <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab <sup>b</sup> und / oder LDL-Apherese <sup>c</sup> (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  $\geq 12$  Jahre mit HoFH. Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert  $\geq 70$  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  $\geq 12$  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 ( $\geq 18$  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  $\geq 12$  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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup> und / oder LDL-Apherese <sup>c</sup> (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.

## 1.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab <sup>b</sup> und / oder LDL-Apherese <sup>c</sup> (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 [2] sind zu beachten. c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [3] 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 G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 06.02.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [4]. Nach dieser Anpassung entfällt die ursprünglich festgelegte Fragestellung 1: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Diese Patientenpopulation ist gemäß der Anpassung des G-BA (welcher auf die Argumentation des pU gemäß Modul 3 A verweist) nicht Teil der Zielpopulation von Evinacumab und somit nicht Bestandteil dieser Nutzenbewertung. Die ursprüngliche Fragestellung 2 – Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind – bleibt von der Anpassung unberührt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, durchgeführt.

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 (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3).

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. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 24 Wochen festlegt.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evinacumab (Stand zum 15.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Evinacumab (letzte Suche am 15.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Evinacumab (letzte Suche am 13.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Evinacumab (letzte Suche am 14.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Evinacumab (letzte Suche am 24.01.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Gegensatz dazu schließt der pU für den direkten Vergleich die RCT ELIPSE-HoFH [5-10] ein. Diese RCT 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  $\geq 12$  Monate),
- die Unklarheit, ob für einen relevanten Anteil der Studienpopulation tatsächlich die medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung in der Vorbehandlung ausgeschöpft worden sind und
- die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Darüber hinaus identifiziert der pU im Rahmen seiner Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Evinacumab die 1-armige Studie R1500-CL-1719 [11]. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Der pU schließt die Studie R1500-CL-1719 im Studienpool der weiteren Untersuchungen ein, stellt in Modul 4 A die Studienergebnisse dar und berücksichtigt diese Studie bei der Bewertung des Zusatznutzens unterstützend zu den Ergebnissen der RCT ELIPSE-HoFH. 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.

Nachfolgend werden die Studien ELIPSE-HoFH und R1500-CL-1719 beschrieben und der Ausschluss jeweils begründet. Die Charakterisierung der Studie ELIPSE-HoFH ist ergänzend in I Anhang B dargestellt.

### **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  $\geq 12$  Jahre mit HoFH. Die Diagnose der HoFH erfolgte auf Basis genetischer bzw. klinischer Kriterien (siehe Tabelle 6). Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert  $\geq 70$  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 (PCSK9-Inhibitoren: 8 Wochen, LDL-Apherese: 8 Wochen im 7 Tage  $[\pm 1$  Tag] oder 14 Tage  $[\pm 2$  Tage] Schema). Sofern die lipidsenkende Therapie (einschließlich LDL-Apherese-Parameter) vor dem Screening stabilisiert werden musste bzw. die Diagnose der HoFH mittels Genotypisierung bestätigt werden musste, wurden Patientinnen und Patienten in einer bis zu 8-wöchigen Run-in-Phase eingeschlossen. 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. Darunter jeweils 1 Patientin bzw. Patient  $< 18$  Jahre je Studienarm. Die Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen LDL-Apherese-Behandlungsstatus (ja vs. nein) und geographische Region (Japan vs. Rest der Welt).

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 [12] (siehe Tabelle 7). 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 (siehe nachfolgenden Abschnitt zur Studie R1500-CL-1719). Patientinnen und Patienten, die nicht zur Teilnahme an der Studie R1500-CL-1719 einwilligten bzw. die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, nahmen an einer 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase teil.

Primärer Endpunkt in der Studie ELIPSE-HoFH war die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 (doppelblinde Behandlungsphase). Weitere Endpunkte wurden gemäß Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

#### *Vom pU dargestellte Teilpopulationen*

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu adressieren, stellt der pU in Modul 4 A zusätzlich Sensitivitätsanalysen (post hoc für alle Wirksamkeitsendpunkte) für folgende Teilpopulationen dar:

- Intention-to-treat(ITT)-Population unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Probuco- und / oder Lomitapid-Behandlung
- ITT-Population unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Probuco- und / oder Lomitapid- und / oder Alirocumab-Behandlung

Angaben zur lipidsenkenden Vor- und Begleittherapie für diese Teilpopulationen legt der pU nicht vor. Das Vorgehen des pU wird nicht weiter kommentiert, da die Studie ELIPSE-HoFH nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist (siehe nachfolgenden Abschnitt „Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Studie ELIPSE-HoFH für die Nutzenbewertung“). In der nachfolgenden Argumentation werden die Daten für die Gesamtpopulation der Studie ELIPSE-HoFH herangezogen.

#### **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 (in Modul 4 A als Continue Evinacumab Gruppe bezeichnet) oder Evinacumab-naive Patientinnen und Patienten (in Modul 4 A als New Evinacumab Gruppe bezeichnet), jeweils  $\geq 12$  Jahre mit HoFH.



Die Diagnose der HoFH erfolgte auf Basis genetischer bzw. klinischer Kriterien und entsprach den Diagnosekriterien in der Studie ELIPSE-HoFH (siehe Tabelle 6).

Patientinnen und Patienten setzten zusätzlich zur Behandlung mit Evinacumab eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie fort. Diese konnte ein maximal toleriertes Statin, Ezetimib, PCSK9-Inhibitoren oder andere lipidsenkende Therapien einschließlich einer LDL-Apherese umfassen. Patientinnen und Patienten, die eine lipidsenkende Therapie erhielten, die nachweislich das Risiko für artherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (Atherosclerotic cardiovascular Disease [ASCVD]; z. B. Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitoren) senken kann, sollten sich bemühen diese Begleittherapie über die gesamte Studiendauer stabil fortzuführen. Andere lipidsenkende Therapien (z. B. LDL-Apherese, Lomitapid) konnten nach Woche 24 auf Basis des LDL-C-Werts, kardiovaskulären Risikofaktoren und nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes angepasst werden. Patientinnen und Patienten, die in vorherigen Studien mit Evinacumab behandelt wurden, sollten für die Dauer der Studie ihre lipidsenkende Therapie einschließlich LDL-Apherese (sofern zutreffend) ohne jegliche Anpassungen stabil fortsetzen. Darüber hinaus 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 ( $\geq 18$  Jahre) und 14 jugendliche Patientinnen und Patienten ( $< 18$  Jahre) eingeschlossen. In Modul 4 A liegen für die Studie R1500-CL-1719 Daten bis zu Woche 120 vor. Primärer Endpunkt in der Studie R1500-CL-1719 waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UEs). Weitere Endpunkte wurden gemäß Angaben in Modul 4 A in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

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** ***Studiendauer der Studie ELIPSE-HoFH nicht ausreichend***

In Modul 4 A legt der pU in den Einschlusskriterien eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fest und schließt die Studie ELIPSE-HoFH zur Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Auf Basis der doppelblinden Behandlungsphase der Studie ELIPSE-HoFH liegen vergleichende Daten für einen Zeitraum von 24 Wochen vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Analog zu vorangegangenen Nutzenbewertungen in der Indikation Hypercholesterinämie [13-18] wird eine Mindeststudiendauer von 12

Monaten als erforderlich angesehen. Die Behandlung mit Evinacumab dient der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Evinacumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können, ist daher eine längere Beobachtungsdauer als die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase in der Studie ELIPSE-HoFH notwendig. Zwar verweist der pU in Modul 4 A auf die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab auf Basis der Ergebnisse der offenen Behandlungsphase der Studie ELIPSE-HoFH und der Ergebnisse der Studie R1500-CL-1719, allerdings sind diese Studienergebnisse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keine vergleichenden Daten liefern.

### ***Medikamentöse Vorbehandlung der Studienpopulation***

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das therapeutische Ziel die Reduktion des LDL-C-Wertes bei Erwachsenen < 70 mg/dl bzw. bei Kindern und Jugendlichen < 115 mg/dl, sofern keine ASCVD-Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus) vorliegen. Liegen zusätzliche ASCVD-Risikofaktoren bzw. eine nachgewiesene ASCVD vor, ist bei Erwachsenen ein LDL-C-Wert < 55 mg/dl anzustreben. Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener ASCVD sollte ebenfalls ein niedrigerer LDL-Wert angestrebt werden. Der Therapiealgorithmus sieht bei Diagnosestellung die Behandlung mit einem hoch dosierten Statin und Ezetimib vor. Sofern die LDL-C Zielwerte innerhalb von 8 Wochen nicht erreicht werden, soll zusätzlich eine Behandlung mit einem PCSK9-Inhibitor erfolgen. Bei geringem Therapieansprechen (< 15% LDL-C-Reduktion nach 1-2 Dosen) sollen Ärztinnen bzw. Ärzte das Absetzen von PCSK9-Inhibitoren in Betracht ziehen. Wenn der LDL-C Zielwert weiterhin nicht erreicht wird, beinhalten die anschließenden therapeutischen Optionen die LDL-Apherese und / oder LDL-Rezeptor-unabhängige Wirkstoffe, wie z. B. Evinacumab [19].

Die vorliegende Fragestellung des G-BA umfasst Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Die medikamentöse lipidsenkende Vorbehandlung, die im Studienverlauf stabil fortgeführt wurde und somit auch die Begleittherapie in der Studie darstellt, umfasste in der Studie ELIPSE-HoFH u. a. Statine, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren. Detaillierte Angaben zur lipidsenkenden Vor- bzw. Begleittherapie in der Studie ELIPSE-HoFH sind in Tabelle 8 dargestellt. Zu Studienbeginn wurden 93,8 % ([41 + 20] / 65) der Studienpopulation mit einem Statin behandelt, darunter 76,9 % ([34 + 16] / 65) mit einem Hochdosis-Statin. In der Vorgeschichte der lipidsenkenden Therapie hatte 89,2 % ([39 + 19] / 65) der Studienpopulation ein Hochdosis-Statin erhalten, 86,2 % ([37 + 19] / 65) wurde mit einer maximal tolerierten Statindosis behandelt. Darüber hinaus wurden zu Studienbeginn 75,4 % ([33 + 16] / 65) der Patientinnen und Patienten mit Ezetimib und 76,9 % ([34 + 16] / 65) der Patientinnen und Patienten mit einem PCSK9-Inhibitor behandelt. Die Behandlung mit einem PCSK9-Inhibitor umfasste die

Wirkstoffe Evolocumab (35,4 % [[17+6]/65] der Patientinnen und Patienten) und Alirocumab (41,5 % [[17+10]/65] der Patientinnen und Patienten), wobei Alirocumab in Deutschland zur Behandlung der HoFH nicht zugelassen ist [20]. Gründe, weshalb eine Hochdosis-Statintherapie bzw. die lipidsenkende Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor nicht für alle Patientinnen und Patienten infrage kam, waren bei Statinen u. a. muskuläre Nebenwirkungen und bei PCSK9-Inhibitoren die mangelnde Wirksamkeit in der Vorbehandlung. Diese Gründe sind plausibel, da Statin-assoziierte Muskel-Symptome (i.d.R. subjektive Myalgien) zu den häufigsten Nebenwirkungen von Statinen zählen [21] und die Wirkung von PCSK9-Inhibitoren LDL-Rezeptor-abhängig ist [19]. Der häufigste Grund, weshalb Ezetimib als Bestandteil der lipidsenkenden Behandlung nicht für alle Patientinnen und Patienten infrage kam, war die mangelnde Verfügbarkeit (genauere Angaben liegen in den Studienunterlagen nicht vor). Unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontextes ist die Begründung der mangelnden Verfügbarkeit unzureichend, da Ezetimib in Kombination mit einem Statin und einer Diät bei Patientinnen und Patienten mit HoFH in Deutschland zugelassen ist [22] und somit als relevante medikamentöse Therapieoption zur Verfügung steht. Auf Basis der verfügbaren Informationen bleibt somit unklar, ob für >20% der Studienpopulation Ezetimib als lipidsenkende medikamentöse Option noch infrage gekommen wäre.

Insgesamt war die Studienpopulation der RCT ELIPSE-HoFH mehrheitlich stark vorbehandelt: 63 % der Studienpopulation wurde u. a. mit 3 lipidsenkenden Wirkstoffen behandelt bzw. 98,5 % ((42 + 22) / 65) der Studienpopulation wurde mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes behandelt. Allerdings bleibt es ohne Angaben von weiteren Gründen außer der mangelnden Verfügbarkeit von Ezetimib unklar, ob für einen relevanten Anteil der Studienpopulation tatsächlich alle medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt***

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet Evolocumab und / oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Studie ELIPSE-HoFH wurden im Vergleichsarm 27,3 % der Patientinnen und Patienten mit Evolocumab und 36,4 % der Patientinnen und Patienten mit einer LDL-Apherese behandelt (siehe Tabelle 8). Folglich wurden mindestens 36,3 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt. Demnach wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht adäquat umgesetzt.

Darüber hinaus liegen in den Studienunterlagen keine Angaben zur Kombinationsbehandlung mit Evolocumab und einer LDL-Apherese vor. Somit ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studienbeginn sowohl mit Evolocumab als auch mit einer LDL-Apherese behandelt wurden und wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nur

mit Evolocumab behandelt wurden, obwohl grundsätzlich eine LDL-Apherese als nächste Therapieoption angezeigt gewesen wäre. Insgesamt bleibt somit unklar, ob für 27,3 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die zu Studienbeginn mit Evolocumab behandelt wurden, eine zusätzlich LDL-Apherese infrage gekommen wäre.

Gemäß Leitlinienempfehlung ist die LDL-Apherese zur Behandlung der HoFH sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen von grundlegender Bedeutung und wird für gewöhnlich in einem 2-wöchentlichen oder sogar wöchentlichen Schema durchgeführt [19]. Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie empfiehlt, dass bei Diagnosestellung der HoFH bereits im Kindesalter mit der LDL-Apherese begonnen werden soll [23]. In der Studie ELIPSE-HoFH wurden 36,4 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer LDL-Apherese behandelt. Darunter 13,6 % der Patientinnen und Patienten mit einer 2-wöchentlichen LDL-Apherese-Frequenz. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, ob eine Anpassung der LDL-Apherese-Frequenz auf ein wöchentliches Schema noch infrage kam, um den LDL-C-Wert zu reduzieren.

Des Weiteren sollten Patientinnen und Patienten in der Studie ELIPSE-HoFH für die gesamte Studiendauer, vom Screening bis Studienende eine stabile lipidsenkende Therapie sowie ein stabiles LDL-Apherese-Schema (sofern zutreffend; wöchentlich oder 2-wöchentlich) beibehalten. Darüber hinaus wurden Prüferinnen und Prüfer für alle Lipidwerte verblindet und sollten nicht versuchen diese unabhängig zu bestimmen. Insbesondere der LDL-C-Wert stellt jedoch einen relevanten Lipidparameter zur Therapiesteuerung in der vorliegenden Indikation dar, sodass eine zielwertorientierte Therapie in der Studie ELIPSE-HoFH gar nicht möglich gewesen wäre. Die Ergebnisse zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 zeigen allerdings, dass der LDL-C-Wert im Vergleichsarm über den gesamten Studienverlauf nahezu unverändert bleibt, während im Interventionsarm eine LDL-C-Reduktion nach Behandlungsbeginn mit Evinacumab erreicht wird (siehe Abbildung 1). Aufgrund der zu Studienbeginn außerhalb des Zielbereichs liegenden LDL-C-Werte (im Mittel 259,5 mg/dl im Evinacumab-Arm vs. 246,5 mg/dl im Placeboarm) wäre somit eine Optimierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm angezeigt gewesen.

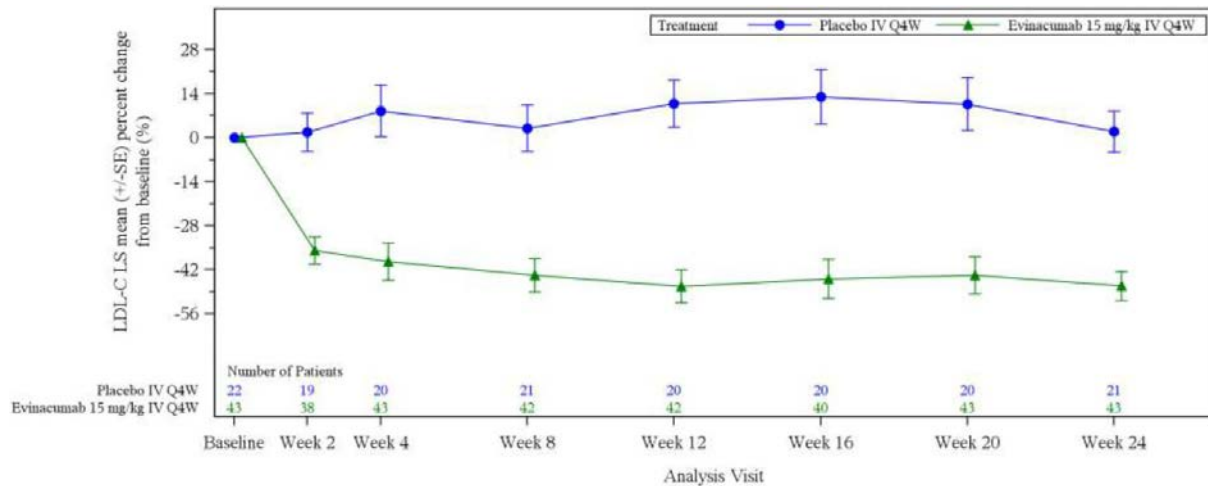


Abbildung 1: Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Studie ELIPSE-HoFH

Die Studienergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten, welche u. a. die Kriterien der European Artherosclerosis Society<sup>1</sup> (EAS) [19] zur Anwendung einer LDL-Apherese erfüllen“ zeigen zudem, dass in der Studie ELIPSE-HoFH deutlich mehr Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Kriterien für eine LDL-Apherese erfüllt haben. Gemäß den EAS-Kriterien war zu Woche 24 eine LDL-Apherese für 79,1 % (Evinacumab-Arm) bzw. 100 % (Placeboarm) der Patientinnen und Patienten angezeigt. Allerdings setzten Patientinnen und Patienten in der Studie ELIPSE-HoFH trotz Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte eine stabile lipidsenkende Therapie ohne jegliche Anpassung über den Studienverlauf fort. Die beschriebenen Ergebnisse zeigen jedoch, dass es erforderlich gewesen wäre, im Studienverlauf weitere Maßnahmen zur Reduktion der LDL-C-Werte zu ergreifen, wie insbesondere den Beginn einer Behandlung mit einer LDL-Apherese bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn noch keine LDL-Apherese erhalten haben. Entsprechend scheint es nicht angemessen, dass nur ca. 1/3 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer LDL-Apherese behandelt wurde – die zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher nicht adäquat umgesetzt.

Zusammenfassend wurden in der Studie ELIPSE-HoFH mindestens 36,3 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt, da sie weder Evolocumab noch LDL-Apherese erhielten. Zudem ist 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

<sup>1</sup>Primärprävention: LDL-C > 70 mg / dl, wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren für eine ASCVD vorliegen;  
 Sekundärprävention: LDL-C > 55 mg / dl, wenn zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifeste ASCVD vorliegen

kam. Dabei veranschaulichen die dargestellten Studienergebnisse, dass insbesondere die LDL-Apherese für die Mehrheit der Studienpopulation angezeigt gewesen wäre. Insgesamt wurde in der Studie ELIPSE-HoFH die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht adäquat umgesetzt.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für 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 HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Evinacumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup> und / oder LDL-Apherese <sup>c</sup> (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III [2] sind zu beachten.                      c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [3] ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungserschraenkungen\\_2023-11-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungserschraenkungen_2023-11-11.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3029/MVV-RL-2022-10-20-iK-2023-01-14.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie,  $\geq 12$  Jahre); zweckmäßige Vergleichstherapie. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1049/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
5. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia [online]. 2018. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001388-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001388-19).
6. Pharmaceuticals Regeneron. Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. 2018. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03399786>.
7. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383(8): 711-720.
8. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia [online]. 2018. URL: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224038>.

9. Regeneron Pharmaceuticals. Clinical Study Report R1500-CL-1629\_CSR-DBTP-Report-Body. 2019.
10. Regeneron Pharmaceuticals. R1500-CL-1629\_CSR-OLTP-Report-Body. 2020.
11. Pharmaceuticals Regeneron. Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. 2018. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03409744>.
12. Ultragenyx Pharmaceutical. Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 27.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab (familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-171\\_evolocumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-171_evolocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-13\\_inclisiran\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-13_inclisiran_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bempedoinsäure (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-92\\_bempedoinsaeure\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-92_bempedoinsaeure_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bempedoinsäure/Ezetimib (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-91\\_bempedoinsaeure-ezetimib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-91_bempedoinsaeure-ezetimib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a18-74\\_alirocumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-74_alirocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a18-19-evolocumab-nutzenbewertung-35a-sgb-v v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-19-evolocumab-nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf).
19. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J 2023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.
20. Sanofi. Praluent 75 mg/150 mg/300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 26.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73(24): e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
22. Viartis. Ezetimib Mylan 10 mg Tabletten [online]. 2022 [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Standard der Therapeutischen Apherese 2023. 2023.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Evinacumab*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
Evinacumab OR REGN-1500 [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
Evinacumab* OR REGN1500 OR (REGN 1500) OR REGN-1500

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
Evinacumab OR REGN1500 OR REGN 1500 OR REGN-1500

**I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie ELIPSE-HoFH**

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evinacumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ELIPSE-HoFH	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche ( $\geq 12$ Jahre) und Erwachsene mit HoFH <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unter Behandlung mit maximal tolerierter lipidsenkender Therapie<sup>c, d</sup> und Diät<sup>e</sup></li> <li>▪ LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl beim Screening</li> </ul>	jeweils in Kombination mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie <sup>c, d</sup> und Diät <sup>e</sup>  Evinacumab (N = 43) Placebo (N = 22)  davon vom pU ausgewertete <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teilpopulation 1<sup>f</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Evinacumab (n = 31)</li> <li>▫ Placebo (n = 18)</li> </ul> </li> <li>▪ Teilpopulation 2<sup>g</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Evinacumab (n = 19)</li> <li>▫ Placebo (n = 11)</li> </ul> </li> </ul>	Run-in: bis zu 8 Wochen <sup>h</sup>  Screening: 2 Wochen  Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen (DBTP)</li> <li>▪ 24 Wochen (OLTP)<sup>i</sup></li> </ul> Beobachtung: 24 Wochen <sup>j</sup>	30 Zentren in Australien, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Südafrika, Ukraine, USA  01/2018–01/2020  Datenschnitte: 29.07.2019 (DBTP) 16.01.2020 (OLTP)	primär: prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 (DBTP) sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evinacumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Diagnose einer funktionellen HoFH anhand mindestens einer der folgenden Kriterien: a) dokumentierte funktionelle Mutation / Mutationen in beiden LDL-R-Allelen (Patientinnen und Patienten mit Null-Rezeptor-Mutationen auf beiden LDL-R-Allelen, d. h. Doppel-Null, waren zugelassen); b) dokumentierte homozygote oder Compound-heterozygote Mutationen in Apo-B oder PCSK9 (doppelt heterozygote Patientinnen und Patienten, d. h. mit Mutationen auf verschiedenen Genen [z. B. LDL-R / PCSK9] und Patientinnen und Patienten mit homozygoten LDLRAP1-Mutationen, waren zugelassen); c) unbehandeltes Gesamtcholesterin &gt; 500 mg/dl und Triglyceride &lt; 300 mg/dl und beide Elternteile mit dokumentiertem Gesamtcholesterin &gt; 250 mg/dl oder kutanes oder tendinöses Xanthom vor dem 10. Lebensjahr.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten sollten auf ein maximal toleriertes Statin, Ezetimib und einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) eingestellt worden sein, sofern keine dokumentierte Vorgeschichte von Verträglichkeitsproblemen, geringes oder kein Therapieansprechen oder andere dokumentierte Gründe vorlagen. Die Behandlung konnte auch andere lipidsenkende Therapien beinhalten (einschließlich LDL-Apherese, Fibrate, Niacin, Anionenaustauscherharze, Roter Hefereis, Lomitapid, ProbucoI und Mipomersen).</p> <p>d. Die lipidsenkende Therapie musste vor dem Screening mindestens 4 Wochen in stabiler Dosierung / Schema verabreicht worden sein (Fibrate: 6 Wochen, PCSK9-Inhibitoren: 8 Wochen, Lomitapid: 12 Wochen, Mipomersen: 24 Wochen, LDL-Apherese: 8 Wochen im 7 Tage [± 1 Tag] oder 14 Tage [± 2 Tage] Schema). Die lipidsenkende Therapie einschließlich LDL-Apherese (sofern zutreffend) war zudem über den gesamten Studienzeitraum vom Screening bis zum Studienende stabil zu halten.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten sollten eine stabile, fettarme oder herzgesunde Ernährung einhalten.</p> <p>f. ITT-Population unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit ProbucoI und / oder Lomitapid</p> <p>g. ITT-Population unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit ProbucoI und / oder Lomitapid und / oder Alirocumab</p> <p>h. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Bestätigung der HoFH-Diagnose mittels Genotypisierung oder eine Stabilisierung der lipidsenkenden Therapie oder der Parameter der LDL-Apherese erforderlich war.</p> <p>i. Während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase wurden alle Patientinnen und Patienten mit Evinacumab behandelt.</p> <p>j. Nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei Patientinnen und Patienten, welche nicht an der optionalen offenen Langzeitstudie R1500-CL-1719 teilnahmen.</p> <p>Apo-B: Apolipoprotein-B; DBTP: doppelblinde Behandlungsphase; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; ITT: Intention to treat; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; LDLRAP1: Low-Density Lipoprotein Receptor Adapter Protein 1; LDL-R: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OLTP: offene Behandlungsphase; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Evinacumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
ELIPSE-HoFH	Evinacumab 15 mg / kg Körpergewicht, i. v. alle 4 Wochen + maximal tolerierte lipidsenkende Therapie <sup>a, b</sup> und Diät <sup>c</sup>	Placebo i. v. alle 4 Wochen + maximal tolerierte lipidsenkende Therapie <sup>a, b</sup> und Diät <sup>c</sup>
<p><b>Dosisanpassung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evinacumab / Placebo: keine Dosisanpassung erlaubt<sup>d</sup>, Therapieabbruch möglich u. a. bei Anzeichen einer Schwangerschaft, akuten systemischen Infusionsreaktionen mit UEs (z. B. Anaphylaxie, Larynx- / Pharynxödem, schwerer Bronchospasmus, Brustschmerzen, Krampfanfälle oder schwere Hypotonie) oder erforderlicher Einnahme einer nicht erlaubten Begleitmedikation</li> <li>▪ lipidsenkende Therapie: keine Dosisanpassung erlaubt</li> </ul>		
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ maximal tolerierte lipidsenkende Therapie in stabiler Dosierung<sup>b</sup></li> <li>▪ Diät<sup>c</sup></li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kürzliches Absetzen von Lomitapid (≤ 8 Wochen vor dem Screening)</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ instabile lipidsenkende Therapie<sup>b</sup></li> <li>▪ Plasmaaustausch</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide<sup>e</sup></li> <li>▪ Schilddrüsenersatztherapie (≤ 12 Wochen vor dem Screening; bei einer stabilen Dosierung ≥ 12 Wochen vor dem Screening war die Schilddrüsenersatztherapie erlaubt)</li> </ul>		
<p>a. Patientinnen und Patienten sollten auf ein maximal toleriertes Statin, Ezetimib und einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) eingestellt worden sein, sofern keine dokumentierte Vorgeschichte von Verträglichkeitsproblemen, geringes oder kein Therapieansprechen oder andere dokumentierte Gründe vorlagen. Die Behandlung konnte auch andere lipidsenkende Therapien beinhalten (einschließlich LDL-Apherese, Fibrate, Niacin, Anionenaustauscherharze, Roter Hefereis, Lomitapid, ProbucoI und Mipomersen).</p> <p>b. Die lipidsenkende Therapie musste vor dem Screening mindestens 4 Wochen in stabiler Dosierung / Schema verabreicht worden sein (Fibrate: 6 Wochen, PCSK9-Inhibitoren: 8 Wochen, Lomitapid: 12 Wochen, Mipomersen: 24 Wochen, LDL-Apherese: 8 Wochen im 7 Tage [± 1 Tag] oder 14 Tage [± 2 Tage] Schema). Die lipidsenkende Therapie einschließlich LDL-Apherese (sofern zutreffend) war zudem über den gesamten Studienzeitraum vom Screening bis zum Studienende stabil zu halten.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten sollten eine stabile, fettarme oder herzgesunde Ernährung einhalten.</p> <p>d. Nach Unterbrechung der Studienmedikation sollte geprüft werden, ob die Behandlung fortgesetzt werden konnte.</p> <p>e. Ersatztherapie für Hypophysen- / Nebennierenerkrankung (stabil ≥ 6 Wochen vor dem Screening) sowie topische, intraartikuläre, nasale, inhalative und ophthalmische Steroidtherapien waren erlaubt.</p> <p>HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; i. v.: intravenös; LDL: Low Density Lipoprotein; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 8: Charakterisierung der lipidsenkenden Vor- bzw. Begleittherapie in der vom pU eingeschlossenen Studie ELIPSE-HoFH – RCT, direkter Vergleich: Evinacumab vs. Placebo

Studie Wirkstoff / Therapieoption	Patientinnen und Patienten mit lipidsenkender Begleittherapie, n (%)	
	Evinacumab N = 43	Placebo N = 22
<b>ELIPSE-HoFH</b>		
<b>Lipidsenkende Vor- bzw. Begleittherapie zu Studienbeginn, n (%)</b>		
Statintherapie	41 (95,3)	20 (90,9)
Hochdosis-Statintherapie <sup>a</sup>	34 (79,1)	16 (72,7)
Hochdosis-Statintherapie in der Vorgeschichte		
Ja	39 (90,7)	19 (86,4)
Ja, maximal tolerierte Dosis	37 (86,0)	19 (86,4)
Nein <sup>b</sup>	4 (9,3)	3 (13,6)
Nicht-Statine		
Ja	43 (100)	20 (90,9)
Ezetimib	33 (76,7)	16 (72,7)
Lomitapid	11 (25,6)	3 (13,6)
PCSK9-Inhibitor	34 (79,1)	16 (72,7)
Alirocumab	17 (39,5)	10 (45,5)
Evolocumab	17 (39,5)	6 (27,3)
Apherese		
Ja	14 (32,6)	8 (36,4)
Apherese-Frequenz		
wöchentlich	7 (16,3)	5 (22,7)
2-wöchentlich	7 (16,3)	3 (13,6)
Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie laut Prüfarzt		
Ja	42 (97,7)	22 (100)
Nein	1 (2,3)	0 (0)
a. Die Hochdosis-Statintherapie wurde definiert als 40 mg bis 80 mg Atorvastatin bzw. 20 mg bis 40 mg Rosuvastatin. b. Die Gründe dafür waren muskuläre Nebenwirkungen (3 vs. 0), mangelnde Wirksamkeit (0 vs. 1), zu erwartende Nebenwirkungen (z. B. kognitive Beeinträchtigung; 0 vs. 1) bzw. andere Gründe (1 vs. 1). HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit lipidsenkender Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		



## **I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

### **„Anwendungsgebiete A und B**

*Die folgenden Informationen wurden der Produktinformation zu Evinacumab entnommen.*

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

*Die HoFH-Diagnose wird durch genetische Tests oder das Erfüllen der folgenden klinischen Kriterien gestellt: Vorgeschichte von nicht behandeltem Gesamtcholesterin (total cholesterol, TC) > 500 mg/dl (13 mmol/l) zusammen mit Xanthom vor dem Alter von 10 Jahren oder Nachweis von TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) bei beiden Eltern. Patienten werden ungeachtet des Mutationsstatus behandelt.*

#### **Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten**

*Die Behandlung mit Evinacumab soll von einem in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.*

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung ungeöffneter Durchstechflaschen:*

- *Im Kühlschrank lagern.*
- *Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.*
- *Nicht einfrieren.*
- *Nicht schütteln.*
- *Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn es trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.*

*Etwaige nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung dürfen nicht wiederverwendet werden. Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.*

#### **Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung**

##### **Art der Anwendung**

*Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit HoFH. Vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab soll der*

*Patient bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Evkeeza kann ungeachtet einer Lipoprotein-Apherese verabreicht werden.*

*Evkeeza wird ausschließlich zur intravenösen Infusion angewendet.*

*Zubereitung der Lösung:*

*Evkeeza ist nur als Produkt zur einmaligen Anwendung erhältlich. Während der Zubereitung und Rekonstitution müssen strenge aseptische Verfahren angewendet werden.*

- Vor der Verabreichung das Arzneimittel visuell auf Trübung, Verfärbung oder Partikel überprüfen.*
- Die Durchstechflasche entsorgen, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.*
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.*
- Das basierend auf dem Gewicht des Patienten erforderliche Volumen Evinacumab aus der/den Durchstechflasche(n) aufziehen und für die Infusion in einen Beutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) für Infusionszwecke überführen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.*
- Die endgültige Konzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,5 mg/ml bis 20 mg/ml betragen.*
- Die Lösung nicht einfrieren oder schütteln.*
- Nicht verwendete Restmengen in der Durchstechflasche entsorgen.*

*Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.*

*Nach Verdünnung:*

*Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung unverzüglich verabreicht werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verabreicht wird, kann sie vorübergehend aufbewahrt werden, entweder:*

- gekühlt bei 2 °C bis 8 °C ab der Zubereitung der Infusion bis zum Ende der Infusion für maximal 24 Stunden;*

*oder*

- *bei Raumtemperatur bis 25 °C ab der Zubereitung der Infusion bis zum Ende der Infusion für maximal 6 Stunden.*

#### Anwendung:

- *Wenn die Lösung gekühlt aufbewahrt wurde, diese vor der Verabreichung Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen lassen.*
- *Evinacumab sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten mittels intravenöser Infusion durch einen intravenösen Zugang mit einem sterilen 0,2-µm- oder 5-µm-Inline- oder Add-on-Filter verabreicht werden. Evinacumab nicht als intravenöse Schnellinjektion oder Bolus verabreichen.*
- *Evinacumab nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreichen.*

#### *Dosierung*

*Die empfohlene Dosis beträgt monatlich (alle 4 Wochen) 15 mg/kg, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten.*

#### *Dosisanpassungen*

*Bei den unten aufgeführten besonderen Patientengruppen ist keine Dosisanpassung erforderlich.*

#### *Verspätet angewendete oder versäumte Dosen*

*Wird eine Dosis verpasst, sollte sie so bald wie möglich verabreicht werden. Danach sollte Evinacumab monatlich nach dem Datum der letzten Dosis verabreicht werden.*

#### **Besondere Patientengruppen**

##### *Ältere Patienten*

*Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.*

##### *Nierenfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.*

##### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.*

### *Kinder und Jugendliche*

*Bei jugendlichen Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evkeeza bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Prolin, Arginin-Hydrochlorid, Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Histidin und Wasser für Injektionszwecke).*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Rückverfolgbarkeit*

*Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.*

#### *Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen*

*Im Zusammenhang mit Evinacumab wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation). Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwerer Infusionsreaktionen muss die Behandlung mit Evinacumab abgebrochen und der Patient nach dem Behandlungsstandard behandelt und überwacht werden, bis die Anzeichen oder Symptome abgeklungen sind.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wurden keine Wechselwirkungsmechanismen zwischen Evinacumab und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln beobachtet.*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Gebärfähige Frauen*

*Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Evinacumab und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis Evinacumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.*

#### *Schwangerschaft*

*Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von schwangeren Frauen mit Evinacumab vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe*

*Abschnitt 5.3 der Produktinformation). Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper die Plazentaschranke überwinden können; Evinacumab kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Evinacumab kann fötale Schädigungen hervorrufen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, und es wird während der Schwangerschaft oder für gebärfähige Frauen, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, ausschließlich dann empfohlen, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.*

#### *Stillzeit*

*Es ist nicht bekannt, ob Evinacumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und dass deren Konzentration bald kurz danach auf ein niedriges Niveau sinkt; ein Risiko für den gestillten Säugling kann deshalb während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Sofern klinisch erforderlich, könnte Evinacumab anschließend während der Stillzeit angewendet werden.*

#### *Fertilität*

*Es sind keine Daten zur Wirkung von Evinacumab auf die menschliche Fertilität verfügbar. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf schädliche Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation).*

#### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*Evkeeza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.*

#### **Risiko-Management-Plan (RMP)**

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.8
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.16</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.13



## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
LDL-C	Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Evinacumab wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit HoFH [1]. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten haben.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass sich dieses Verfahren nur auf Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH bezieht, da das Alter zwischen 5 und 12 Jahren in einem anderen Verfahren [2] bewertet wird.

Auf Grundlage der Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschränkt sich die Zielpopulation zudem auf Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU liege das Behandlungsziel in der dauerhaften Senkung des LDL-C, sodass das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und Mortalität verringert werden kann. Die LDL-C-Zielwerte seien allerdings mit den gegenwärtig verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen nur schwierig zu erreichen. Ein Grund hierfür liege laut pU an deren Wirkungsmechanismus, der nicht auf mutationsbedingte Beeinträchtigungen ausgerichtet ist, und den Unverträglichkeiten lipidsenkender Therapien. Demnach ergebe sich ein hoher Bedarf an sicheren und wirksamen Therapieoptionen, die es ermöglichen, akzeptable und stabile LDL-C-Werte zu erreichen.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) <sup>a</sup>
1	Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten gemäß Telefonumfrage (Stand: 2022)	k. A.	93–102
2	Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2021)	k. A.	83 200 000
2.1	Gesamtbevölkerung in Deutschland ab 12 Jahren (Stand: 2021)	88,8	73 900 000
2.2	Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in Deutschland	k. A.	83–91
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1	73–80
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### Schritt 1: Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten gemäß Telefonumfrage (Stand: 2022)

Um die Anzahl der Personen zu bestimmen, bei denen eine HoFH vorliegt, berechnet der pU zunächst eine Prävalenz der HoFH. Hierzu führte der pU im Jahr 2022 eine Telefonumfrage unter 427 Lipidologinnen und Lipidologen in Deutschland durch. Grundlage für die Befragung bildeten 452 Lipidologinnen und Lipidologen aus einer Liste der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) [3].

Die Lipidologinnen und Lipidologen wurden zum einen gefragt, ob sie selbst Patientinnen und Patienten mit HoFH oder potenzieller HoFH behandeln und wenn ja, wie viele HoFH-Patientinnen und Patienten bei ihnen in Behandlung seien. Dabei konnte die Anzahl auch als Spanne angegeben werden.

Auf Basis der Summe der Angaben aller Lipidologinnen und Lipidologen wurde eine Anzahl von 93 bis 102 Patientinnen und Patienten mit HoFH ermittelt.

## **Schritt 2 und 2.1: Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2021) und Gesamtbevölkerung in Deutschland ab 12 Jahren (Stand: 2021)**

Der pU zieht die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt auf Grundlage des Zensus des Jahres 2011 heran [4]. Der pU summiert die darin angegebenen Anzahl der Personen ab 12 Jahren in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 und gibt als Ergebnis etwa 73 900 000 Personen an. Gemessen an der Gesamtbevölkerung in Deutschland von rund 83 200 000 Menschen (Stand: 2021) entspricht dies einem Anteil von 88,8 %.

## **Schritt 2.2: Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in Deutschland**

Anschließend multipliziert der pU den ermittelten Anteil in Höhe von 88,8 % mit der Anzahl von 93 bis 102 Patientinnen und Patienten mit HoFH aus Schritt 1. Daraus ergeben sich 83 bis 91 Patientinnen und Patienten mit einer HoFH im Alter ab 12 Jahren in Deutschland.

## **Schritt 3: Versicherte in der GKV (Stand: 2021) und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 88,1 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 73 bis 80 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

### **Zu Schritt 1: Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten gemäß Telefonumfrage (Stand: 2022)**

Die vom pU berechnete Prävalenz ist potenziell unterschätzt. Laut den Angaben des pU haben nicht alle Lipidologinnen und Lipidologen aus der Liste der Lipid-Liga an der Befragung teilgenommen, sodass unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten mit HoFH nicht erfasst wurden. Darüber hinaus haben einige Lipidologinnen und Lipidologen keine Patientenzahl angegeben, obwohl sie aussagten, Patientinnen und Patienten mit HoFH zu behandeln. Aus diesen Gründen kann bei den Angaben zur Prävalenz von HoFH von einer potenziellen Unterschätzung ausgegangen werden.

Allerdings beschränkt sich die Zielpopulation auf Grundlage der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Der pU geht davon aus, dass dies für alle HoFH-Patientinnen und Patienten zutreffend ist und schränkt die Zielpopulation nicht noch zusätzlich ein.

Insgesamt sind die Patientenzahlen als unsicher anzusehen.

## Vergleich mit vorangegangenen Verfahren

Im dem vorherigen Verfahren von Lomitapid hat der G-BA für die Altersgruppe ab 18 Jahren 59 bis 69 Patientinnen und Patienten beschlossen [6]. Diese Anzahl der Patientinnen und Patienten wurde als möglicherweise überschätzt eingestuft, da die Lebenserwartung bei Patientinnen und Patienten mit HoFH reduziert ist [6]. Da im jetzigen Verfahren eine breitere Altersspanne untersucht wurde, ist eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit HoFH grundsätzlich plausibel. Nichtsdestotrotz ist die im jetzigen Verfahren vom pU berechnete Anzahl für die Altersgruppe ab 12 Jahren in Höhe von 73 bis 80 Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet.

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU lassen sich durch den Abgleich der von ihm durchgeführten Telefonumfrage im Jahr 2022 und der Studie von Walzer et al. aus dem Jahr 2013 [7] keine Hinweise auf eine Veränderung der Prävalenz von HoFH in den nächsten 5 Jahren ausfindig machen. Zudem sei die HoFH eine autosomal erbliche Krankheit, die nicht durch Umweltbedingungen beeinflussbar sei.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Evinacumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	73–80	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sind unsicher.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

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

Der G-BA hat für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Evolocumab und / oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Der pU berechnet jeweils die Kosten einer Monotherapie mit Evinacumab, Evolocumab sowie der alleinigen LDL-Apherese. Er beziffert keine Kosten für eine Kombination mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Für die begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie berechnet der pU aus der Wirkstoffgruppe der Statine die Kosten für eine Monotherapie mit Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Als Cholesterinresorptionshemmer berücksichtigt der pU Ezetimib sowie die Fixkombinationen Ezetimib/Atorvastatin, Rosuvastatin/Ezetimib und Ezetimib/Simvastatin. Der pU beziffert über die dargestellten Wirkstoffe und Fixkombinationen hinaus keine Kosten für ggf. weitere Wirkstoffe (z. B. Anionenaustauscher wie Colestyramin) oder Kombinationen im Rahmen der lipidsenkenden Therapien.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen im Wesentlichen den Fachinformationen [1,8-15].

Für die Behandlungsdauer von Evolocumab setzt der pU lediglich den maximalen Behandlungsmodus von „alle 2 Wochen“ an. Laut Fachinformation ist ebenfalls eine monatliche Anwendung möglich [16]. Daraus würden sich geringere Kosten ergeben als vom pU angegeben.

Zur Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese setzt der pU eine 1 bis 2-Mal wöchentliche Durchführung an und zitiert dazu die Angaben der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. aus dem Jahr 2019 [17] und 1 Studie aus Deutschland [18]. Eine Behandlungsfrequenz alle 2 Wochen findet sich auch in der vom pU zitierten Literatur und in der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen wieder, die sich aktuell in Überarbeitung befindet [18,19].

Bei Ezetimib kann laut Fachinformation [20] keine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren ausgesprochen werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind. Der pU setzt die Dosierungsempfehlung für Erwachsene an.

Für Ezetimib/Atorvastatin legt der pU die Dosierungsempfehlungen der entsprechenden Monopräparate zugrunde, da, wie der pU selbst angibt, die Sicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination Ezetimib/Atorvastatin gemäß Fachinformation [13] für Kinder und Jugendliche nicht erwiesen ist.

Für Rosuvastatin/Ezetimib ist die Sicherheit und Wirksamkeit für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre noch nicht erwiesen. Eine Anwendung ist in dieser Altersgruppe nicht empfohlen [14].

Der pU geht für alle Wirkstoffe zur lipidsenkenden Therapie (Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin, Rosuvastatin/Ezetimib und Ezetimib/Simvastatin) von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Der pU geht für Evinacumab, Evolocumab und LDL-Apherese von einer Behandlung in Zyklen aus. Auch das ist plausibel.

## II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Evinacumab, Evolocumab und den Wirkstoffen zur lipidsenkenden Therapie (Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin, Ezetimib/Rosuvastatin und Ezetimib/Simvastatin) entsprechen den Fachinformationen [1,8-15,20] gemäß den Annahmen des pUs, die in Abschnitt II 2.1 dargestellt sind.

Der Verbrauch von Evinacumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Die empfohlene Dosis beträgt monatlich (alle 4 Wochen) 15 mg/kg [1]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 12-Jährigen (47,1 kg) als untere Grenze und von Erwachsenen (77,0 kg) als obere Grenze gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [21] zugrunde. Ausgehend von einem durchschnittlichen Gewicht von 47,1 kg (12-Jährige) veranschlagt der pU 24,57 bis 26,62 Durchstechflaschen à 345 mg für die untere Grenze und 40,17 bis 43,52 Durchstechflaschen auf Basis von 77,0 kg (Erwachsene) als obere Grenze, jeweils bei 12 bis 13 Behandlungen pro Jahr. Der pU berechnet den Verbrauch von Evinacumab ohne Verwurf. Allerdings steht 1 Durchstechflasche nur für 1 einmalige Anwendung zur Verfügung, sodass sich pro Anwendung ein entsprechender Verwurf ergibt [22]. Unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen. Außerdem sind mittlerweile die Angaben des Statistischen Bundesamts ab 15 Jahren für das Jahr 2021 verfügbar [23]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen bei 77,7 kg und damit etwas höher.

Dies hat bei korrekter Berücksichtigung des Verwurfs keine Auswirkungen auf die Anzahl der Durchstechflaschen [23].

Darüber hinaus finden sich in den Fachinformationen von Atorvastatin [9], Rosuvastatin [10], Ezetimib/Atorvastatin [13], Ezetimib/Simvastatin [15] und Rosuvastatin/Ezetimib [14] geringere minimale Dosierungen als vom pU angegeben. Daraus würden geringere Kosten resultieren. Für Simvastatin beträgt die Dosierung für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren laut Fachinformation [12] 10 mg in der unteren Grenze der Dosisspanne. Bei dieser Dosierung würden sich in der unteren Grenze geringere Kosten ergeben als bei der vom pU angenommenen Dosierung (40 mg).

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Evinacumab und Evolocumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2024 wieder.

Für Evolocumab steht jedoch ein wirtschaftlicheres Präparat in Form einer größeren Packungsgröße (3 Stück vs. 1 Stück) zur Verfügung.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich laut pU aus der Gebührenordnungsposition 13620 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese: 17,78 € mit Stand 2024, 1. Quartal) [24] und einer Sachkostenpauschale zusammen. Auf Basis der vom G-BA veranschlagten Kosten (siehe z. B. [25]) gibt der pU eine Spanne von 869,20 € bis 1278,23 € an, woraus sich Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 886,98 € bis 1296,01 € ergeben.

Bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, ergeben sich für Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin, Rosuvastatin/Ezetimib und Ezetimib/Simvastatin niedrigere Kosten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Ezetimib/Simvastatin, Rosuvastatin/Ezetimib und Ezetimib/Atorvastatin in loser Kombination günstiger sind als in der Fixkombination.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen von Evinacumab [1], Atorvastatin [9] und Ezetimib/Atorvastatin [13] ergeben, sind nachvollziehbar.

Der pU setzt für Rosuvastatin eine Beurteilung der Nierenfunktion an. Diese ist gemäß Fachinformation [10,11] erst ab einer Dosierung von 40 mg empfohlen. Da es sich lediglich um eine empfohlene Leistung handelt, ist eine Berücksichtigung nicht zwingend erforderlich.



Auch für Rosuvastatin/Ezetimib veranschlagt der pU eine Beurteilung der Nierenfunktion. Der Fachinformation [14] ist allerdings zu entnehmen, dass eine routinemäßige Kontrolle der Kreatinkinase bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten nicht erforderlich ist.

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen von Evolocumab [8], Simvastatin [12], Ezetimib [20] sowie Ezetimib/Simvastatin [15] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Evinacumab können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Evinacumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 200 095,69 (12-Jährige) bis 353 631,94 € (Erwachsene) jeweils für 12 bis 13 Behandlungen pro Jahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da kein Verwurf berücksichtigt wurde.

Für Evolocumab sind die Jahrestherapiekosten als Obergrenze in der Größenordnung plausibel, obwohl ein wirtschaftlicheres Präparat in Form einer größeren Packungsgröße verfügbar ist. Zudem sollte eine Spanne aus den unterschiedlichen Behandlungsmodi (monatliche Gabe bis alle 2 Wochen) gebildet werden.

Die Jahrestherapiekosten für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsfrequenz (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.

Für Atorvastatin, Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin, Rosuvastatin/Ezetimib und Ezetimib/Simvastatin sind die Arzneimittelkosten aufgrund des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt.

Für Rosuvastatin und Simvastatin liegen die Arzneimittelkosten trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der unteren Grenze in einer plausiblen Größenordnung und die obere Grenze ist im Vergleich zur Veranschlagung dieses Rabatts überschätzt.

Für Rosuvastatin und Rosuvastatin/Ezetimib veranschlagt der pU zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die laut Fachinformationen [10,14] nicht zwingend zu veranschlagen sind.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Evinacumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	199 007,41– 352 452,97	236,28– 255,97	852,00–923,00	200 095,69– 353 631,94	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da kein Verwurf berücksichtigt wurde. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Hilfstaxe sind nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können jedoch je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
Evolocumab	siehe oben	11 768,95	0	0	11 768,95	Für Evolocumab sind die Jahrestherapiekosten als Obergrenze in der Größenordnung plausibel, obwohl ein wirtschaftlicheres Präparat in Form einer größeren Packungsgröße verfügbar ist. Zudem sollte eine Spanne aus den unterschiedlichen Behandlungsmodi (monatliche Gabe bis alle 2 Wochen) gebildet werden.
LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)	siehe oben	45 285,32– 133 191,57	926,34– 1852,68	0	46 211,66– 135 044,24	Die Jahrestherapiekosten für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsfrequenz (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie <sup>b</sup>	siehe oben	71,94–268,42	0–3,20	0	71,94–271,62	Für Rosuvastatin/Ezetimib sind die Arzneimittelkosten aufgrund des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Für Simvastatin liegen die Arzneimittelkosten trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der unteren Grenze in einer plausiblen Größenordnung. Für Rosuvastatin/Ezetimib veranschlagt der pU zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die laut Fachinformationen [14] nicht zu veranschlagen sind.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der pU wählt die Wirkstoffe Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Ezetimib, Ezetemib/Atorvastatin, Rosuvastatin/Ezetimib, Ezetimib/Simvastatin. In der Tabelle werden die minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten der lipidsenkenden Therapie als Monotherapie dargestellt. Als Untergrenze wird Simvastatin und als Obergrenze Rosuvastatin/Ezetimib dargestellt. Der pU beziffert über die dargestellten Fixkombinationen hinaus keine Kosten für ggf. weitere Wirkstoffe bzw. Kombinationen im Rahmen der lipidsenkenden Therapien.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Evinacumab erhalten wird, da die angestrebte Senkung des LDL-C-Spiegels nicht regelhaft erreicht werde. Daher spielen auch Patientenpräferenzen eine untergeordnete Rolle. Die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1] gibt der pU korrekt wieder. Er schätzt den Einfluss von Therapieabbrüchen auf die Versorgungsanteile als sehr niedrig ein. Des Weiteren gibt er an, dass von einer regelhaften ambulanten Versorgung auszugehen ist.

### II 3 Literatur

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

1. Ultragenyx Pharmaceutical. Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 27.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Kinder 5 bis 11 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-06>.
3. Ultragenyx Germany. Ergebnisse der Telefonumfrage zur Ermittlung der Prävalenz von HoFH-Patienten in Deutschland. 2022.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands 2021, Stand: 20.06.2022.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021, Stand: 31.05.2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid [online]. 2015 [Zugriff: 12.02.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3455/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2015-06-15-D-169\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3455/2015-11-27_AM-RL-XII_Lomitapid_2015-06-15-D-169_TrG.pdf).
7. Walzer S, Travers K, Rieder S et al. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. Clinicoecon Outcomes Res 2013; 5: 189.
8. AMGEN. Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone [online]. 2023 [Zugriff: 06.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. A. Pharma. Atorvastatin - Fachinformation, Stand: Oktober 2020.
10. A. Pharma. Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.
11. Axcount Generika. Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: 28.06.2021.
12. A. Pharma. Simvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.
13. Elpen Pharmaceutical. Ezetimib-Atorvastatin - Fachinformation, Stand: 20.10.2021.
14. Elpen Pharmaceutical. Ezetimib-Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: 13.03.2022.
15. A. Pharma. Ezetimib-Simvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.
16. European Medicines Agency. Repatha EPAR-Produktinformation, Stand: 15.06.2022.

17. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Standard der Therapeutischen Apherese 2019.
18. Klaus G, Taylan C, Buscher R et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(7): 1199-1208.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-018-3906-6>.
19. Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K et al. S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. Berlin: AWMF online; 2015.
20. A. Pharma. Ezetimib -Fachinformation, Stand: Februar 2022.
21. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00071441/5239003179004.pdf](https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf).
22. European Medicines Agency. Evkeeza EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.
23. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=66958200&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=66958200&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=).
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM [online]. 2023 [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
25. Gemeinsamer B. TrG zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 12.02.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).