



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 – Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 6. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 20.09.2018 B4), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Evolocumab in der Fassung der Beschlüsse vom 9. März 2016 (BAnz AT 04.04.2016 B6) und 16. Juni 2016 (BAnz AT 23.09.2016 B2) wie folgt geändert:

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

1. In der Überschrift „Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 17. Mai 2016“ wird die Angabe „17. Juli 2015“ durch die Angabe „8. Mai 2018“ ersetzt.

2. Nach der Überschrift „Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 8. Mai 2018“ wird der Satz „Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.“

durch folgende Sätze ersetzt:

„Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.“

3. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

a. Die Feststellungen unter a1) werden wie folgt gefasst:

„a1) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

a1.1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a1.2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

b. Die Feststellungen unter a3) werden wie folgt gefasst:

„a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung (außer Alirocumab) ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der LDL-Apherese:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

c. In b3) werden nach dem Satz „Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“ folgende Angaben eingefügt:

„Studienergebnisse nach Endpunkten:

a1.1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

a1.2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

Ergebnisse der Studie FOURIER

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	13 784	n. e. 444 (3,2)	13 780	n. e. 426 (3,1)	1,04 [0,91; 1,19]; 0,537
Morbidität					
Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall ^c	13 784	n. e. 816 (5,9)	13 780	n. e. 1013 (7,4)	0,80 [0,73; 0,88]; < 0,001
kardiovaskulärer Tod ^d	13 784	n. e. 251 (1,8)	13 780	n. e. 240 (1,7)	1,05 [0,88; 1,25]; 0,619
tödlicher oder nicht tödlicher MI	13 784	n. e. 468 (3,4)	13 780	n. e. 639 (4,6)	0,73 [0,65; 0,82]; < 0,001
tödlicher MI	13 784	n. e. 23 (0,2)	13 780	n. e. 27 (0,2)	0,85 [0,49; 1,49]; 0,571
nicht tödlicher MI	13 784	n. e. 448 (3,3)	13 780	n. e. 616 (4,5)	0,72 [0,64; 0,82]; < 0,001

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 207 (1,5)	13 780	n. e. 262 (1,9)	0,79 [0,66; 0,95]; 0,010
tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 35 (0,3)	13 780	n. e. 33 (0,2)	1,06 [0,66; 1,71]; 0,810
nicht tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 176 (1,3)	13 780	n. e. 231 (1,7)	0,76 [0,62; 0,92]; 0,006
Subgruppenanalyse nach geografischer Region für den Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall: ^c					
Europa	8666	n. e. 522 (6,0)	8669	n. e. 580 (6,7)	0,90 [0,80; 1,01] 0,070
Nordamerika	2287	n. e. 153 (6,7)	2284	n. e. 241 (10,6)	0,62 [0,51; 0,76] <0,001
Lateinamerika	913	n. e. 50 (5,5)	910	n. e. 58 (6,4)	0,85 [0,58; 1,24] 0,403
Asien-Pazifik	1918	n. e. 91 (4,7)	1917	n. e. 134 (7,0)	0,67 [0,51; 0,88] 0,003
Gesamt				Interaktion:	0,012 ^e
TIA	13 784	n. e. 61 (0,4)	13 780	n. e. 76 (0,6)	0,80 [0,57; 1,12]; 0,197
Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina Pectoris	13 784	n. e. 236 (1,7)	13 780	n. e. 239 (1,7)	0,99 [0,82; 1,18]; 0,889
Krankenhausaufenthalt aufgrund Verschlechterung einer Herzinsuffizienz	13 784	n. e. 194 (1,4)	13 780	n. e. 201 (1,5)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,715
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	Endpunkt nicht erhoben				
<p>a: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region</p> <p>b: 2-seitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region</p> <p>c: nur das zuerst eintretende Ereignis wird gezählt</p> <p>d: definiert durch eines der folgenden Ereignisse: akuter MI, plötzlicher Herztod, Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe, kardiovaskuläre Blutungen, andere Ursachen mit spezifischem kardiovaskulären Zusammenhang (z. B. Lungenembolie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)</p> <p>e: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppen und Subgruppen Behandlungs- Interaktion</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus</p>					

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
Nebenwirkungen							
UE (ergänzend dargestellt)	13 769	10 664 (77,4)	13 756	10 644 (77,4)	entfällt		
SUE	13 769	3 410 (24,8)	13 756	3 404 (24,7)	1,00 [0,96; 1,04]; 0,979		
Abbruch wegen UE	13 769	608 (4,4)	13 756	573 (4,2)	1,06 [0,95; 1,19]; 0,312		
Endpunkt- kategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie			Placebo + lipidsenkende Therapie			Evolocumab vs. Placebo
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 120 MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 120 MW (SE)	
Ergänzender Endpunkt							
LDL-C zu Woche 120 (mg/dl)	13 784	97,8 (28,9)	-53,4 (0,5)	13 780	97,6 (27,1)	0,6 (0,4)	-52,2 [-53,2; -51,2]; < 0,001
<p>a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten bei Studienanfang, die Auswertung kann auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Effekt, KI und p-Wert: MMRM zur Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach LDL-C- Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>							

a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt:

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.“

4. Nummer 2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird wie folgt geändert:

a) Die Wörter „a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt“ werden durch folgende Wörter ersetzt:

„a1.1) und a1.2) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

Erwachsene Patienten (mit **und** ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:“

b) In Nummer 2 werden die Wörter „a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ durch folgende Wörter ersetzt: „a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“

5. Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wird wie folgt geändert:

a) Die Angabe „14. Januar 2016“ wird durch die Angabe „23. Juli 2018“ ersetzt.

b) Nach der Angabe „http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf“

wird folgender Satz eingefügt:

„Die Verordnungseinschränkung für Evolocumab der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III ist zu berücksichtigen.“

6. Nummer 4 „Therapiekosten“ wird wie folgt geändert:

a) Die Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu a1) „Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt“ wird wie folgt gefasst:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient ¹
a1.1) und a1.2) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien Erwachsene Patienten (mit und ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab in Kombination mit einem Statin	8.585,23 € - 8.649,96 €
Evolocumab	8.507,96 € - 8.526,44 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
Evolocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien	8.772,26 € - 11.182,47 €
Evolocumab	8.507,96 € - 8.526,44 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie	187,03 € - 2.532,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Statin	77,27 € - 123,52 €
Statin in Kombination mit einer anderen lipidsenkenden Therapie	264,30 € - 2.656,03 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie	187,03 € - 2.532,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01. August 2018)¹

b) Die bisherigen Fußnoten 3, 4, 5 und 6 werden die Fußnoten 2, 3, 4 und 5

c) Der Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu „a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statinintoleranz nicht infrage kommt“ werden folgende Wörter angefügt: „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016)“

d) Die Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu „a3 Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ wird wie folgt gefasst:

¹ Zur Berechnung der Spannen wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
a3) <u>Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind¹</u>	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	8.507,96 € - 8.526,44 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. LDL-Apherese)	31.597,05 € - 78.743,07 €
Evolocumab	8.507,96 € - 8.526,44 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € - 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € - 2.923,43 €
LDL-Apherese	23.011,82 € - 67.293,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Alirocumab als Monotherapie	8.351,20 €
Alirocumab mit begleitender medikamentöser Therapie	8.428,47 € - 11.274,63 €
Alirocumab	8.351,20 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € - 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € - 2.923,43 €
LDL-Apherese als Monotherapie	23.011,82 € - 67.293,20 €
LDL-Apherese mit begleitender medikamentöser Therapie	23.089,09 € - 70.216,63 €
LDL-Apherese	23.011,82 € - 67.293,20 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € - 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € - 2.923,43 €
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese	31.363,02 € - 75.644,40 €
Alirocumab	8.351,20 €
LDL-Apherese	23.011,82 € - 67.293,20 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese mit begleitender medikamentöser Therapie	31.440,29 € - 78.567,83 €
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese	31.363,02 € - 75.644,40 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € - 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € - 2.923,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01. August 2018)“

e) Die bisherigen Fußnoten 3, 4 und 5 werden die Fußnoten 2, 3 und 4.

f) Die bisherige Fußnote 3a wird zu Fußnote 4.

g) Die bisherige Fußnote 4 wird zu Fußnote 5.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. September 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken