

# 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 Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie,  
≥ 12 Jahre)

Vom 4. Juli 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evinacumab (Evkeeza) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>22</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Evinacumab wurde am 1. September 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Evinacumab in dem Anwendungsgebiet „Evokeza 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 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 6. Juli 2023 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs

Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie“ hat Evinacumab die erstmalige Zulassung am 17. Juni 2021 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Juli 2023 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Evinacumab in diesem erstzugelassenen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 11. Dezember 2023 erfolgten Zulassung von Evinacumab in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 1. März 2024.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 6. Januar 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Evinacumab mit dem Anwendungsgebiet

„Evkeeza 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 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Evinacumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evinacumab (Evkeeza) gemäß Fachinformation**

Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.07.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

#### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Evinacumab:

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Evinacumab sind zur Behandlung der homozygot familiären Hypercholesterinämie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Colestyramin und Colesevelam als Anionenaustauscher, Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und Evolocumab als Proprotein-konvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9) - Hemmer zugelassen. Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, ist Gemfibrozil als Fibrat zugelassen. Darüber hinaus ist Lomitapid zur Behandlung der homozygot familiären Hypercholesterinämie bei Erwachsenen zugelassen, jedoch in Deutschland nicht in Verkehr.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vor:
  - Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
    - Evolocumab (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter Hypercholesterinämie: Beschluss vom 9. März 2016)
    - Lomitapid (Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie: Beschluss vom 27. November 2015)
  - Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
    - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)

- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
  - ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.
- Weiterhin besteht gemäß Anlage III Nr. 35a eine Verordnungseinschränkung für Evolocumab in der vorliegenden Indikation. Demnach ist Evolocumab jeweils nicht verordnungsfähig, solange es mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Dies gilt nicht für Patienten:
    - mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder
    - mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.
  - Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt in der Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden – die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, durchgeführt werden. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT<sup>2</sup> eine kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Erwachsenen vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für Anionenaustauscher und Fibrate ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte vergleichsweise limitiert.

Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statine-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden. Das Fibrat Gemfibrozil ist im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend untersucht. Insbesondere auch vor dem Hintergrund der limitierten Evidenz wird Gemfibrozil nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angesehen. Lomitapid wurde in Deutschland erstmals am 15. Dezember 2013 in Verkehr gebracht. Im Beschluss vom 27. November 2015 wurde für Lomitapid bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Lomitapid ist seit Ende 2014 in Deutschland nicht mehr in Verkehr und es wird davon ausgegangen, dass keine hinreichenden Erfahrungen in der Anwendung in der klinischen Praxis mit diesem Wirkstoff vorliegen. Somit kommt Lomitapid im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als Therapieoption infrage.

Laut Fachinformation soll die Patientin bzw. der Patient bereits vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten, sodass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern vorausgesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wurde vorliegend davon ausgegangen, dass Evinacumab als Zusatztherapie nur für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie indiziert ist, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

---

<sup>2</sup> Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u. Ä.).

Kann mit einer maximal tolerierten konventionellen lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellen laut Leitlinienempfehlung Evolocumab und/oder die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie, die nächsten Optionen der Therapieeskalation dar.

Mit Evolocumab liegt ein Wirkstoff zur Behandlung jener Personen vor, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft wurden. Für Evolocumab hat der G-BA für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Beschluss vom 9. März 2016) keinen Zusatznutzen festgestellt. Der Wirkstoff hat jedoch Eingang in die Empfehlungen relevanter Leitlinien gefunden. Vor dem Hintergrund, dass neben der LDL-Apherese auch eine pharmakologische Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung steht, wird Evolocumab für Patientinnen und Patienten in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Demzufolge wird bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) oder Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung vor Studieneinschluss noch nicht ausgeschöpft worden sind, entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.



### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evinacumab wie folgt bewertet:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie ELIPSE-HoFH heran. Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-1719 vor.

#### Studie ELIPSE-HoFH

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie ELIPSE-HoFH untersuchte die Gabe von Evinacumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei 65 Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer diagnostizierten homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie sollte dabei ein maximal toleriertes Statin, Ezetimib, einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) und ggf. zusätzlich eine LDL-Apherese oder andere lipidsenkende Wirkstoffe umfassen. Nach einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten entweder mit Evinacumab oder Placebo behandelt wurden, wurden alle Patientinnen und Patienten in einer 24-wöchigen offenen Behandlungsphase ausschließlich mit Evinacumab behandelt. Danach konnten die Studienteilnehmenden die Behandlung mit Evinacumab in der offenen 1-armigen Studie R1500-CL-1719 optional fortsetzen.

#### *Eingeschlossene Patientenpopulation*

Die Patientinnen und Patienten der Studie ELIPSE-HoFH waren zu Studienbeginn im Mittel ca. 42 Jahre alt, wobei zwei Patientinnen und Patienten jünger waren als 18 Jahre, und wiesen im Mittel LDL-C-Werte von ca. 255 mg/dl auf. Die Zeit seit der HoFH-Diagnose betrug im Mittel ca. 14 Jahre (im Median ca. 9 Jahre). Die Ergebnisse der Genotypisierung zeigen, dass bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten eine Restaktivität des LDL-Rezeptors von über 15 % vorlag<sup>3</sup>. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Dossier darauf hin, dass eine entsprechende Restaktivität des LDL-Rezeptors mit einer weniger schweren Ausprägung der Erkrankung assoziiert ist. Im Stellungnahmeverfahren wurde vorgetragen, dass aufgrund der homozygoten Ausprägung der Erkrankung, die Patientinnen und Patienten bereits in früher Kindheit sehr hohe LDL-C-Werte aufweisen und dadurch ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bestehen würde. Entsprechend hätten Betroffene mit HoFH eine sehr niedrige Lebenserwartung von zum Teil nur 20 bis 30 Jahren. Das mittlere Alter der Studienpopulation, die Zeit seit der zurückliegenden Diagnose und die Ergebnisse der

---

<sup>3</sup> Modul 4A Evinacumab, Seite 183: In der Studie wiesen 32,3 % der Patientinnen und Patienten einen null/null-Genotyp (Restaktivität des LDL-Rezeptors unter 15%, schwerwiegende Ausprägung der HoFH) und 16,9 % einen negativ/negativ-Genotyp (Keine Restaktivität des LDL-Rezeptors, schwere Ausprägung der HoFH) auf.

Genotypisierung würden aus Sicht der AKdÄ dafür sprechen, dass die Studienteilnehmenden einen klinisch eher milden Verlauf der HoFH aufweisen. Dies stünde im Einklang mit den Patientencharakteristika, die zeigen, dass zwar bei ca. 91 % der Studienteilnehmenden eine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren, jedoch nur bei ca. 52 % eine manifeste koronare Herzkrankheit vorlag.

Vor diesem Hintergrund bestehen Unsicherheiten, ob die in der Studie ELIPSE-HoFH eingeschlossene Studienpopulation repräsentativ für das Anwendungsgebiet ist.

#### *Medikamentöse Vortherapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Die Studienteilnehmenden der Studie ELIPSE-HoFH erhielten zu Studienbeginn entweder Evinacumab oder Placebo (2:1) als intravenöse Infusion aller 4 Wochen zusätzlich zu ihrer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie. Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie konnte Statine, Ezetimib, einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) und ggf. zusätzlich eine LDL-Apherese oder andere lipidsenkende Wirkstoffe erhalten. Diese sollte mindestens 4 Wochen vor dem Screening und auch während der Studie möglichst stabil gehalten werden; eine Anpassung während der Studiendauer war aber möglich. Zu Studienbeginn erhielten ca. 94 % der Patientinnen und Patienten ein Statin, davon ca. 86 % die maximal tolerierte Statindosis (ca. 77 % Hochdosis-Statine). Etwa 75 % der Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich mit Ezetimib und 77 % mit einem PCSK9-Inhibitor behandelt (ca. 35 % mit Evolocumab und ca. 42 % Alirocumab), wobei Alirocumab in Deutschland zur Behandlung der HoFH nicht zugelassen ist. Die Gründe, warum nicht alle Patientinnen und Patienten eine lipidsenkende Therapie mit einem Hochdosis-Statine, Ezetimib bzw. einen PCSK9-Inhibitor erhielten, waren insbesondere muskuläre Nebenwirkungen bei den Statinen bzw. fehlende Wirksamkeit oder therapeutisches Ermessen bei den PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib. Für einen geringen Anteil war die Gabe von Ezetimib bzw. einem PCSK9-Inhibitor aufgrund mangelnder Verfügbarkeit in dem jeweiligen Land nicht möglich.

Laut European Atherosclerosis Society Consensus Statement<sup>4</sup> ist insbesondere auch der Einsatz einer LDL-Apherese zusätzlich zur medikamentösen Therapie in Betracht zu ziehen, sofern die LDL-C Zielwerte weiterhin nicht erreicht werden. In der Studie erhielten etwa 35 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine LDL-Apherese (aller 7 bzw. aller 14 Tage); jedoch liegen keine Informationen vor, weshalb ein Großteil der Studienteilnehmenden keine LDL-Apherese erhielt, obwohl die LDL-C-Werte nicht im Zielbereich von < 70 mg/dl bei Erwachsenen bzw. < 115 mg/dl bei Kindern und Jugendlichen<sup>5</sup> lokalisiert waren.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, Evolocumab *oder* LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) *oder* Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie festgelegt.

Im Vergleichsarm der Studie ELIPSE-HoFH erhielten 27,3 % der Patientinnen und Patienten Evolocumab und 36,4 % eine LDL-Apherese. Informationen dazu, ob und wie viele von diesen Patientinnen und Patienten sowohl Evolocumab als auch eine LDL-Apherese erhielten, liegen nicht vor. Insgesamt erhielten aber folglich mindestens 36,3 % der Studienteilnehmenden im Vergleichsarm weder Evolocumab noch LDL-Apherese, sodass die zweckmäßige

---

<sup>4</sup> Cuchel M. 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>.

<sup>5</sup> Primärprävention; ohne zusätzliche Risikofaktoren für eine artherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD). Sofern zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifeste ASCVD vorliegt, sind LDL-C-Zielwerte < 55 mg/dl anzustreben (Sekundärprävention).

Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie nicht adäquat umgesetzt wurde. Vor diesem Hintergrund kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Darüber hinaus wäre eine längere Dauer der Studie ELIPSE-HoFH für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evinacumab in dieser Indikation empfehlenswert gewesen.

#### Studie R1500-CL-1719

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend darstellte einarmige Studie R1500-CL-1719 untersuchte die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei 116 Patientinnen und Patienten mit HoFH. Vor Studienbeginn mussten die Studienteilnehmenden die Studien ELIPSE-HoFH oder R1500-CL-1331 abgeschlossen haben; entsprechend waren die Patientinnen und Patienten Evinacumab-erfahren bzw. Evinacumab-naiv.

Die Studie ist jedoch aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

#### Fazit

Da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der vorgelegten Studie ELIPSE-HoFH weder Evolocumab noch LDL-Apherese erhalten haben, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht adäquat umgesetzt und die Studie kann für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Darüber hinaus wäre eine längere Dauer der Studie ELIPSE-HoFH für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evinacumab in dieser Indikation empfehlenswert gewesen.

Die ergänzend dargestellte einarmige Studie R1500-CL-1719 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels Evkeeza mit dem Wirkstoff Evinacumab. Evkeeza wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen und ist indiziert zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, lautet: Evolocumab *oder* LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) *oder* Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie ELIPSE-HoFH vor, die die Gabe von Evinacumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei

Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit HoFH. Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-1719 vor.

Da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ELIPSE-HoFH weder Evolocumab noch LDL-Apherese erhalten haben, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht adäquat umgesetzt und die Studie kann für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Die ergänzend dargestellte einarmige Studie R1500-CL-1719 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die Patientenzahlen aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage mit Unsicherheiten behaftet.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evkeeza (Wirkstoff: Evinacumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information_de.pdf)

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus<sup>6</sup> 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines 12-jährigen Kindes: 47,1 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen: 77,7 kg).

#### Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosierung von Evinacumab für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 15 mg/kg KG (alle vier Wochen).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie vorausgesetzt unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern. Für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie für die vorliegende Patientenpopulation ist die individuelle Verträglichkeit und die ärztliche Maßgabe entscheidend.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter ist die empfohlene Anfangsdosis 420 mg Evolocumab einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

#### Medikamentöse lipidsenkende Therapie

##### **HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren**

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie grundsätzlich folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Sie sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Für Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter wurde Simvastatin für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Laut Fachinformation liegt der empfohlene Dosisbereich zwischen 10 und 40 mg einmal täglich für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren. Erwachsene

---

<sup>6</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, ab 1 Jahr bzw. 2021, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

erhalten eine Anfangsdosis von 40 mg einmal täglich. Die Höchstdosis liegt laut Fachinformation bei 80 mg einmal täglich.

### **Anionenaustauscher**

Für Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie stehen Colesevelam und Colestyramin als Anionenaustauscher zur Verfügung. Für die Berechnung der Therapiekosten wurden nur die Kosten für Colestyramin dargestellt. Für Erwachsene liegt die empfohlene Tagesdosis von Colestyramin zwischen 4 g - 24 g pro Tag. Die Tagesdosis von Colestyramin für Kinder und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren errechnet sich durch Multiplikation des kindlichen Körpergewichts mit der Dosierung für Erwachsene (Tagesdosis für Erwachsenen: 4 g – 24 g), dividiert durch 70 kg.

### **Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib)**

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene sind laut Fachinformation 10 mg Ezetimib kontinuierlich einmal täglich. Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Ezetimib gibt keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen<sup>7</sup> abgestellt. Diese verweist auf 10 mg Ezetimib pro Tag.

### Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Erwachsene und Jugendliche, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden ist gemäß Patientenpopulation die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angezeigt.

Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich bis alle 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich. Die Jahrestherapiekosten für die Durchführung der LDL-Apherese setzen sich zusammen aus einer Sachkostenpauschale (869,20 € – 1 278,23 €) und der Zusatzpauschale gemäß EBM-Katalog GOP 13620 (17,78 €).

### Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evinacumab	In Zyklen, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Colestyramin	kontinuierlich, 1 - 3 x täglich	365,0	1	365

<sup>7</sup> <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> (letzter Zugriff: 29.05.2024)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Evolocumab	in Zyklen, 1 x alle 14 Tage – 1 x monatlich	12,0 - 26,1	1	12,0 - 26,1
Ezetimib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365
Simvastatin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, 1 x alle 7 - 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolocumab ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i></li> <li>• LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i></li> <li>• Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</li> </ul>				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 Tage – 1 x monatlich	12,0 - 26,1	1	12,0 - 26,1
Colestyramin	kontinuierlich, 1 - 3 x täglich	365,0	1	365
Ezetimib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365
Simvastatin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, 1 x alle 7 - 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Evinacumab	Jugendliche ab 12 Jahren				
	15 mg/kg KG = 706,5 mg	706,5 mg	2 x 345 mg = 2 x 2,3 ml	13,0	26,0 x 345 mg
	Erwachsene				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	15 mg/kg KG = 1165,5 mg	1165,5 mg	4 x 345 mg = 4 x 2,3 ml	13,0	52,0 x 345 mg
Colestyramin	Jugendliche ab 12 Jahren				
	0,7 g – 4 g	2,7 g – 16,1 g	4 x 0,7 – 4 x 4 g	365,0	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
	Erwachsene				
	4 g	4 g – 24 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365,0	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Evolocumab	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	12,0 - 26,1	12,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
LDL-Apherese	nicht zutreffend			26,1 – 52,1	nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolocumab ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i></li> <li>• LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i></li> <li>• Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</li> </ul>					
Evolocumab	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	12,0 - 26,1	12,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Colestyramin	Jugendliche ab 12 Jahren				
	0,7 g – 4 g	2,7 g – 16,1 g	4 x 0,7 – 4 x 4 g	365,0	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
	Erwachsene				
	4 g	4 g – 24 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365,0	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
LDL-Apherese	nicht zutreffend			26,1 – 52,1	nicht zutreffend



## Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Evinacumab 345 mg (150 mg/ml)	1 IFK	8 590,32 €	2,00 €	490,00 €	8 098,32 €
Colestyramin 0,74 g <sup>8</sup>	400 GSE	53,38 €	2,00 €	3,33 €	48,05 €
Colestyramin 4 g <sup>8</sup>	100 PSE	66,75 €	2,00 €	4,38 €	60,37 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 413,76 €	2,00 €	77,65 €	1 334,11 €
Ezetimib 10 mg <sup>8</sup>	100 TAB	29,80 €	2,00 €	1,46 €	26,34 €
Simvastatin 10 mg <sup>8</sup>	100 FTA	13,99 €	2,00 €	0,21 €	11,78 €
Simvastatin 40 mg <sup>8</sup>	100 TAB	21,71 €	2,00 €	0,82 €	18,89 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				886,98 € – 1 296,01 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 413,76 €	2,00 €	77,65 €	1 334,11 €
Colestyramin 0,74 g <sup>8</sup>	400 GSE	53,38 €	2,00 €	3,33 €	48,05 €
Colestyramin 4 g <sup>8</sup>	100 PSE	66,75 €	2,00 €	4,38 €	60,37 €
Ezetimib 10 mg <sup>8</sup>	100 TAB	29,80 €	2,00 €	1,46 €	26,34 €
Simvastatin 10 mg <sup>8</sup>	100 FTA	13,99 €	2,00 €	0,21 €	11,78 €
Simvastatin 40 mg <sup>8</sup>	100 TAB	21,71 €	2,00 €	0,82 €	18,89 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				886,98 € – 1 296,01 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2024

<sup>8</sup> Festbetrag

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet

eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß

§ 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung

ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um andere Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C).

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformationen zu

- Evinacumab (Evkeeza); Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: k. A.
- Evolocumab (Repatha); Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone; Stand: März 2023

## Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt. Es fand eine weitere Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ausführungen der Fachinformation von Evkeeza statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2024 eine Patientengruppe der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen.

Am 6. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Evinacumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Evinacumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. April 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Streichung einer Patientengruppe
AG § 35a	14. Mai 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2024 18. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken