

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**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 - Evolocumab**

Vom 9. März 2016

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Bürokratiekosten .....	18
4. Verfahrensablauf.....	18

## 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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Evolocumab ist der 15. September 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2015 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 Evolocumab 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 Evolocumab 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

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evolocumab (Repatha®) gemäß Fachinformation:

#### Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

#### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

#### a) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie ist:

a1) für Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

a3) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

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

#### b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist:

b1) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b2) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

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

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 dagegen sprechen.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA:

zu 1.

Zur Behandlung der Hypercholesterinämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer, Nikotinsäure (außer Vertrieb) und Lomitapid als selektiver Hemmer des mikrosomalen Transfer-Proteins (nicht in Verkehr) infrage.

zu 2.

Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die LDL-Apherese in Betracht. Nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung.

zu 3.

Es liegen verschiedene Entscheidungen des G-BA für dieses Anwendungsgebiet vor.

Es besteht ein Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL): Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Weiterhin ist Ezetimib in Kombination mit einem Statin zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die ein hohes Risiko für Ereignisse haben.

Zusätzlich sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III zu beachten. Diese konkretisiert die Ausnahmen der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von E-

zetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Der entsprechende Abschlussbericht wurde am 12.09.2011 veröffentlicht.

Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang I – anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apherese nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apherese u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie 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. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 vor. Der Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in keiner Patientengruppe belegt.

zu 4.

Die Arzneimitteltherapie mit Statinen stellt den Standard in der Versorgung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie dar. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt. Bei schweren Hypercholesterinämien kommt die bestmögliche patientenindividuell optimierte maximale diätetische und medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-Cholesterins unter Auswahl der folgenden Wirkstoffklassen infrage: Statine, Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Cholesterinresorptionshemmer.

Der Wirkstoff Lomitapid wurde in Deutschland erstmals am 15. Dezember 2013 in Verkehr gebracht, seit Ende 2014 ist dieser in Deutschland nicht mehr verfügbar, deshalb ist davon auszugehen, dass bislang nicht hinreichende Erfahrungen in der Anwendung in der klinischen Praxis mit diesem Wirkstoff vorliegt. Zudem wurde durch dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Daher ist Lomitapid derzeit nicht im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuell optimierten maximalen medikamentösen Therapie anzusehen.

Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie ein anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie infrage. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.

Die Evidenz zu den infrage kommenden Therapien ist insbesondere in Bezug auf die homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie limitiert. Dies ist vor dem Hintergrund der äußerst geringen Prävalenz der Erkrankung zu betrachten. Die Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien sehen therapeutische Maßnahmen zur Senkung des LDL-C vor, wie sie prinzipiell auch bei anderen Formen der familiären Hypercholesterinämie angewendet

werden. Angesichts der Notwendigkeit einer starken LDL-C-Reduktion bestehen jedoch Unterschiede in der Indikationsstellung, insbesondere für den Einsatz der nicht-medikamentösen Behandlungen. Für die medikamentöse Lipidsenkung wird in der Regel ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der Statine verwendet, das ggf. mit weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln kombiniert werden kann. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-C-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie.

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evolocumab wie folgt bewertet:

#### Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie:

##### a1) für Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt:

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Patientenpopulation „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt“ legt der pharmazeutische Unternehmer die 12-wöchige randomisierte, aktiv kontrollierte verblindete Studie LAPLACE-2 vor. Insgesamt wurden in der Studie 1899 erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie eingeschlossen. Die initiale Randomisierung teilte die Patienten einer der fünf Statinkohorten zu (Atorvastatin 10 mg oder 80 mg, Rosuvastatin 5 mg oder 40 mg, Simvastatin 40 mg täglich). Darauf folgend wurden die Patienten in die entsprechenden Studienarme mit der Studienmedikation randomisiert (Evolocumab 140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich; Placebo alle 2 Wochen bzw. monatlich, und / oder Placebo täglich oral oder Ezetimib 10 mg täglich oral). Somit vergleicht die Studie eine Therapie mit Evolocumab mit einer Therapie mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen. Primärer Endpunkt der Studie war die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf. Da für die Darstellung des Zusatznutzens nicht die gesamte Studienpopulation relevant ist, hat der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Vorgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund der Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Patienten berücksichtigt, die eine Dosis von 80 mg Atorvastatin täglich erhielten und ein Framingham-Risiko > 20 % bzw. PROCAM Risiko > 20 % aufwiesen oder in der Sekundärprävention waren. Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Der Anteil der Patienten in der oben genannten Population mit unkontrollierbarem LDL-C-Werten ( $\geq 100$  mg/dl) zu Studienbeginn lag in den Ezetimib-Armen bei etwa 42 % und in den Evolocumab - Armen bei etwa 39 %. Die LDL-C-Durchschnittswerte lagen zwischen 100,6 mg/ dl (Ezetimib) und 101,8 mg/ dl (Evolocumab).<sup>2</sup>

Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen, abzuleiten. Zum einen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ nicht adäquat umgesetzt, zum anderen ist die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend.

In der Studie wurden die Patienten im Vergleichsarm festen Dosisregimes für Statine und Ezetimib zugeordnet, eine Anpassung der Dosierung während der Studie war nicht möglich. Aufgrund der fehlenden Flexibilität der Dosierung der lipidsenkenden Therapie kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine patientenindividuelle optimierte Therapie erhalten haben, insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Patienten mit unkontrollierbaren LDL-C – Werten in der Studie.

Nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers könnten Statine selbst nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sein, da gemäß der Zulassung von Evolocumab zunächst Statine maximal zu dosieren seien, bevor Evolocumab zur Anwendung kommen könne. Statine stellen den Standard der Versorgung in der zu betrachtenden Patientengruppe dar. Anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie können auch Statine allein die maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie darstellen, sofern alle weiteren zur Verfügung stehenden Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägung nicht infrage kommen. Die Wahl von Ezetimib als Zusatztherapie zu Statinen als zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht einer patientenindividuell optimierten maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie, da der G-BA keine spezifische Therapie festgelegt hat. Auch wenn Ezetimib als Zusatztherapie zu Statinen möglicherweise für einen Teil der Patienten adäquat sein kann, so ist nicht sichergestellt, dass in der hier betrachteten Patientenpopulation diese Kombination die patientenindividuell bestmögliche Therapieoption darstellt.

Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. Ezetimib bei den Patienten, für die Ezetimib die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, lassen sich aus der Studie zudem nicht ableiten, da die Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet wird. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline<sup>3</sup> wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Unterstützung der Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab stützt sich der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich auf die beiden placebokontrollierten Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES. Da diese Studien

---

<sup>2</sup> Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 A, S. 105

<sup>3</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, 19. Dezember 2013

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf) [letzter Zugriff 16.02.2016]

die gleichen methodischen Mängel wie die LAPLACE-2 – Studie aufweisen (Nicht-Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und unzureichende Studiendauer), werden diese Studien nicht weiter berücksichtigt.

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

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Patientenpopulation „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt“ legt der pharmazeutische Unternehmer die 12-wöchige randomisierte, aktiv kontrollierte verblindete Studie GAUSS-2 vor. Diese Studie schloss erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie ein, die mindestens zwei Statine nicht vertragen hatten und für die aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosis über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und bei denen die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklagen oder vermindert wurden. Die wöchentliche verträgliche Maximaldosis wurde vorab für die einzelnen Statine definiert. In der Studie wurden 307 Patienten auf die Evolocumab- bzw. Ezetimib – Arme randomisiert. Somit vergleicht die Studie eine Therapie mit Evolocumab mit einer Therapie mit Ezetimib. Da für die Darstellung des Zusatznutzens nicht die gesamte Studienpopulation relevant ist, hat der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Vorgaben durch die Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund der Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Patienten berücksichtigt, die ein Framingham-Risiko > 20 % bzw. PROCAM Risiko > 20 % aufwiesen oder in der Sekundärprävention waren. Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Der Anteil der Patienten mit unkontrollierbarem LDL-C-Werten ( $\geq 100$  mg/dl) zu Studienbeginn lag in den Ezetimib-Armen bei 100 % und in den Evolocumab-Armen bei 99 %. Die Durchschnittswerte der LDL-C-Werte lagen zwischen 190,2 mg/dl (Ezetimib) und 187,6 mg/dl (Evolocumab).<sup>4</sup>

Mit der Wahl der Vergleichstherapie entspricht der pharmazeutische Unternehmer der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt unter den gegebenen Therapieoptionen Ezetimib (Cholesterinresorptionshemmer). Ein Teil der infrage kommenden Patienten erhielt darüber hinaus als Basistherapie weiterhin Statine (entsprechend der vorab definierten wöchentlich verträglichen Maximaldosis), Anionenaustauscher bzw. Nicotinsäure

---

<sup>4</sup> Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 B, S. 77

und Derivate. Es ist unsicher inwiefern die Kombinationstherapie aus Ezetimib und anderen Lipidsenkern in dieser Patientenpopulation der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als **Monotherapie** und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ entspricht.

Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der GAUSS-2 Studie nicht ableiten, da die Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet wird. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.

a3) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Da keine direkt vergleichende Studie von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“ vorliegen, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke eines indirekten Vergleiches eine Recherche nach geeigneten Studien durchgeführt. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Somit liegen keine vergleichenden Daten vor, die Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der LDL-Apherese in der genannten Patientenpopulation ableiten lassen.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Homozygoter familiäre Hypercholesterinämie:

b1) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Patientenpopulation „Homozygoter familiäre Hypercholesterinämie (HoFH), bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind“ legt der pharmazeutische Unternehmer die 12-wöchige randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie TESLA vor. Primärer Endpunkt der Studie war die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ nach 12 Wochen. Die LDL-C-Werte (Ultrazentrifugation – LDL-C) betragen bei Studieneinschluss im Placebo-Arm 335,8 mg/dl und im Evolocumab-Arm 356,0 mg/dl.<sup>5</sup> In der Studie wurden 50

---

<sup>5</sup> Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4 C S. 62.

erwachsene und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH auf die Studienarme Evolocumab 420 mg monatlich vs. Placebo randomisiert. Dabei wurden Patienten mit einer stabilen medikamentösen lipidsenkenden Therapie eingeschlossen, die keine Apherese erhielten, (Standardtherapie: mindestens Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib;( 65,3 % der Patienten Atorvastatin ( $\geq 40$  mg tgl.), 34,7 % Rosuvastatin ( $\geq 10$  mg tgl.), 91,8 % Ezetimib, 4,1 % mit Anionenaustauschern). In der Studie wurden die Patienten stabil auf der lipidsenkenden Basistherapie weitergeführt und eine Anpassung war nicht möglich. Ob es sich um Patienten handelt, deren medikamentöse Therapie bereits maximal optimiert wurde oder nicht, ist unklar. Die vorliegende Fragestellung umfasst jedoch Patienten, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, weshalb für die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie eine Dosisanpassung der lipidsenkenden Basistherapie vorgesehen hätte sein müssen. Es hätte in der Studie die Option geben müssen, die lipidsenkende Basistherapie der Patienten anzupassen um der zweckmäßigen Vergleichstherapie „maximal tolerierte lipidsenkende Therapie“ zu entsprechen.

Wenn es sich bei den eingeschlossenen Patienten jedoch um Patienten handelte, deren Möglichkeiten einer lipidsenkende Therapie bereits vor Beginn der Studie ausgeschöpft waren, so kämen die Patienten für eine LDL-Apherese infrage.

Zudem ist aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen die Studie TESLA für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet, da die Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet wird. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.

b2) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Da keine direkt vergleichende Studie von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.“ vorliegen, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke eines indirekten Vergleiches eine Recherche nach geeigneten Studien durchgeführt. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber der LDL- Apherese eignen. Somit liegen keine vergleichenden Daten vor, die Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, für die Patienten, für die dies die zweckmäßige Therapieoption ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Zielpopulation für Evolocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximalen tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder die eine Statintoleranz oder -kontraindikation aufweisen. Zudem beschränkt sich die infrage kommende GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatienten gemäß der aktuell gültigen Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des G-BA, nach der Lipidsenker nur zulasten der GKV verordnungsfähig sind, für Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder bei einem hohen kardiovaskulären Risiko (> 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalculatoren).

Da die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und in der Stellungnahme dargestellten Daten zu Herleitung und Selektion der Patientenzahlen für die einzelnen Zielgruppen nicht in Gänze nachvollziehbar sind, da Informationen zum methodischen Vorgehen hinsichtlich der Datengewinnung, Auswertung und methodischem Vorgehen (insbesondere hinsichtlich der Hochrechnung auf Deutschland, Filterkriterien) nicht vorliegen, werden die Daten des Dossiers nicht den Patientenzahlen im Beschluss zu Grunde gelegt. In der Gesamtbetrachtung scheint es sich bei den ermittelten Daten um eine Überschätzung zu handeln. Allein die für die Patientengruppe, für die eine LDL-Apherese infrage kommt, ermittelte Anzahl von 96 618 der GKV-Patienten lässt im Vergleich zu den im Qualitätsbericht der KBV jährlich dokumentierten Anträgen zur Durchführung einer LDL-Apherese (im Jahr 2013: 1160 Anträge, 2014: 1221 Anträge) eine Überschätzung der Patientenzahlen vermuten.

Auch wenn insgesamt die Angaben zu den Patientenzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet sind und konkrete Daten zur tatsächlichen Größe der einzelnen Patientengruppen in den verschiedenen Therapiesituationen fehlen, werden die Angaben zu den Patientengruppen aus dem Dossier zu Alirocumab und die entsprechende Bewertung<sup>6</sup> dem Beschluss zu Grunde gelegt. Die Herleitung dieser Patientenzahlen konnte in Teilen besser nachvollzogen werden.

Die Patientenzahlen für die homozygote Hypercholesterinämie werden aus dem Beschluss zu Lomitapid übernommen. Es wird aufgrund fehlender valider Daten auf eine detaillierte Aufteilung der Patientenzahlen entsprechend der unterschiedlichen Therapiesituationen verzichtet.

### 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 Repatha® (Wirkstoff: Evolocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf)

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Januar 2016).

---

<sup>6</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alirocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab.pdf)

### Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch an Tabletten bzw. an Behandlungen ermittelt.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

### Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab

Für die primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis entweder 140 mg Evolocumab alle zwei Wochen oder 420 mg Evolocumab einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Für die homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter ist die empfohlene Anfangsdosis 420 mg 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. Für die Kostendarstellung werden beide Dosisintervalle als Spanne berücksichtigt

Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

### Medikamentöse lipidsenkende Therapie<sup>7,8</sup>

Das Medikament der ersten Wahl zur Senkung von Cholesterinspiegeln bei primärer Hypercholesterinämie ist die Substanzklasse der Statine (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren). Zur Berechnung wird der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen. Die Leitsubstanz dieser Gruppe ist neben Pravastatin Simvastatin<sup>9</sup>. Die Dosierungshinweise der Fachinformation von Simvastatin wurden für die Kostendarstellung zugrunde gelegt. Die Fachinformation von Simvastatin enthält eine Dosierungsangabe sowohl für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie als auch für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Der Dosierungsbereich liegt bei 5 mg -80 mg pro Tag. Die maximale Tageshöchstdosis beträgt 80 mg, die mittlere Standard-Tagesdosis liegt bei 40 mg. Da als zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderem die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung festgelegt wurde, wird bei der Darstellung der Kosten nur die Dosierung von 40 bis 80 mg zugrunde gelegt, auch wenn in Einzelfällen die maximal tolerierte Therapie bei geringeren Dosierungen liegen kann. Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie können die Tagesdosen als Einzeldosisgabe erfolgen. Bei Patienten mit homozygoter familiärer

---

<sup>7</sup> Robinson et al. (2011). Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology 5, 18–29.

<sup>8</sup> Reiner et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 32, 1769–1818.

<sup>9</sup> Rahmenvorgaben nach § 84 Absatz 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2014 vom 26. September 2013 vereinbart zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Hypercholesterinämie erfolgt gemäß Fachinformation bei einer Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag die Einnahme auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg. Hieraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 1 095 Tabletten pro Jahr, davon 730 Tabletten der Wirkstärke 20 mg und 365 Tabletten der Wirkstärke 40 mg.

Statine können mit weiteren Lipidsenkern kombiniert werden. Bei Unverträglichkeit oder Unangemessenheit von Statinen können diese weiteren Lipidsenker auch als Monotherapie eingesetzt oder untereinander kombiniert werden. Folgende Lipidsenker stehen zur Verfügung:

- Anionenaustauscher: zugelassene Anionenaustauscher sind Colesevelam und Colestyramin. Colestyramin ist in die Festbetragsgruppe der Anionenaustauscherharze eingruppiert. Für die Berechnung der Therapiekosten wurden sowohl die Kosten für Colesevelam als auch Colestyramin dargestellt. Die Tagesdosis von Colestyramin beträgt bei Erwachsenen 1 - 4 Beutel pro Tag, bzw. max. 6 Beutel pro Tag. Die empfohlene Tagesdosis von Colesevelam<sup>10</sup> bei einer Monotherapie liegt bei 3,75 - 4,375 g (6-7 Tabletten), in der Kombination mit einem Statin-ist die empfohlene Tagesdosis 2,5- 3,75 g (4 - 6 Tabletten).
- Cholesterinresorptionshemmer: Ezetimib. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/ Tag.
- Fibrate: Zu der Festbetragsgruppe der Clofibrinsäurederivate und Strukturanaloga zählen die Wirkstoffe Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat. Beispielhaft für diese Festbetragsgruppe werden die Kosten für Gemfibrozil angegeben, auch wenn die Kosten für andere Vertreter der Festbetragsgruppe die Jahrestherapiekosten niedriger liegen können. Gemfibrozil ist angezeigt für die Behandlung von primären Hypercholesterinämien oder gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, mit einer Tagesdosis von 900-1200 mg. Die Kombination von Gemfibrozil mit einem Statin sollte generell unterbleiben.
- Kombinationspräparate: Ezetimib/Simvastatin bzw. Ezetimib/Atorvastatin. Der Dosierungsbereich reicht von 10 mg Ezetimib /10 mg Statin pro Tag bis zu 10mg/80 mg pro Tag.

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

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ angezeigt. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zu meist wöchentlich. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.

#### Zur Darstellung der Kosten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

---

<sup>10</sup> Siehe Fachinformation zu Cholestagel®

Für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurden für die einzelnen Patientenpopulationen die möglichen Kombinationen der Therapien summiert und im Beschluss eine Spanne der günstigsten und teuersten Kombination abgebildet. Evolocumab kann mit anderen lipidsenkenden Therapien (mit oder ohne Statine, mit oder ohne Apherese) angewendet werden. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen für die einzelnen Patientengruppen lipidsenkende Therapien (mit oder ohne Statine, mit oder ohne Apherese) entsprechend der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweilige Patientengruppe infrage.

Beispielsweise wird die Spanne für Evolocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien folgendermaßen abgebildet: günstigste Kombination: Evolocumab + Statin + 1 weiterer Lipidsenker (Evolocumab 140 mg/ alle 2 Wochen + 40 mg Simvastatin + 10 mg Ezetimib) und als teuerste Kombination Evolocumab + Statin + 2 weitere Lipidsenker (Evolocumab 420 mg/ Monat + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam+ 10 mg Ezetimib).

Die Angabe der Kosten der LDL-Apherese setzt sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung): 15,55 € [Stand 2016] und einer Spanne für die Sachkostenpauschale, 869,20 € bis 1195,00 € zusammen.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab			
Evolocumab	zyklisch	1 x monatlich	12
	zyklisch,	1x alle 2 Wochen	26
lipidsenkende medikamentöse Therapie			
Simvastatin	kontinuierlich	1 x täglich 3 x täglich <sup>11</sup>	365
Colesevelam	kontinuierlich	1- 2 x täglich	365
Colestyramin	kontinuierlich	1 - 3 x täglich <sup>12</sup>	365
Ezetimib	kontinuierlich	1 x täglich	365

<sup>11</sup> Bei Patienten mit homozygoter fam. Hypercholesterinämie bei einer Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin/ Tag: Einnahme gemäß Fachinformation auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg.

<sup>12</sup> Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Colestyramin für Erwachsene 1 – 4 Beutel pro Tag, bzw. maximal 6 Beutel pro Tag. Die Gabe sollte vor einer Hauptmahlzeit erfolgen, somit ergibt sich eine maximal dreimalige Einnahme mit bis zu 2 Beuteln täglich.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ezetimib/ Simvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Ezetimib/ Atorvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Gemfibrozil	kontinuierlich	1-2 x täglich	365
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	zyklisch	wöchentlich bis alle 2 Wochen	26 - 52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung <sup>13</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab				
Evolocumab	140 mg/ FS	140 mg/ alle 2 Wochen	6 FS	26 FS
		420 mg/ monatlich		36 FS
		420 mg/ alle 2 Wochen <sup>14</sup>		78 FS
lipidsenkende medikamentöse Therapie				
Simvastatin	20 mg	40 mg 80 mg	100 Tab.	365 Tab.
	40 mg			oder
	80 mg			730 Tab. à 20 mg und 365 Tab. à 40 mg <sup>11</sup>
Colesevelam	625 mg	4 – 6 <sup>15</sup> 6 - 7 <sup>16</sup>	180 FTab.	1 460 - 2 555 FTab.
Colestyramin	4 g	4 – 24 g	100 Beutel	365 - 2 190 Beutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100 Tab.	365 Tab.

<sup>13</sup> Jeweils größte Packung. Verwendete Abkürzungen: FS = Fertigspritzen; Tab. = Tabletten; FTab. = Filmtabletten

<sup>14</sup> Dosierung nur bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie empfohlen

<sup>15</sup> in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib

<sup>16</sup> Als Monotherapie

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung <sup>13</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
lipidsenkende medikamentöse Therapie				
Ezetimib/ Simvastatin	10/40 mg <sup>17</sup>	10/40 mg	100 Tab.	365 Tab.
Ezetimib/ Atorvastatin	10/40 mg <sup>17</sup>	10/40 mg	100 FTab.	365 FTab.
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	900 mg – 1200 mg	100 FTab.	365 – 730 FTab.
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	nicht zutreffend		nicht zutreffend	26 - 52

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab		
Evolocumab	2184,15 €	2060,92 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 121,46 € <sup>19</sup> ]
lipidsenkende medikamentöse Therapie		
Simvastatin <sup>20</sup>	18,03 € (20 mg) 23,97 € (40 mg) 37,73 € (80 mg)	15,70 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 0,56 € <sup>19</sup> ] 21,17 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 1,03 € <sup>19</sup> ] 33,84 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 2,12 € <sup>19</sup> ]
Colesevelam	205,31 €	192,78 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 10,76 € <sup>19</sup> ]
Colestyramin <sup>20</sup>	66,41 €	60,26 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 4,38 € <sup>19</sup> ]
Ezetimib	197,10 €	174,71 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 20,62 € <sup>19</sup> ]
Ezetimib/ Simvastatin	224,65 €	211,05 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 11,83 € <sup>19</sup> ]
Ezetimib/ Atorvastatin	237,30 €	223,00 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 12,53 € <sup>19</sup> ]
Gemfibrozil <sup>20</sup>	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,58 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 1,15 € <sup>19</sup> ] 30,59 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 1,84 € <sup>19</sup> ]
LDL-Apherese		
ggf. LDL-Apherese <sup>21</sup>	-	884,75 € bis 1 210,55 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016

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

<sup>17</sup> Es sind noch weitere preisgleiche Wirkstärken verfügbar: 10/10 mg, 10/20 mg, 10/80 mg

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>19</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>20</sup> Festbetrag.

<sup>21</sup> Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung): 15,55 € [Stand 2016] und der Sachkostenpauschale zusammen.

### **3. Bürokratiekosten**

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 30. Januar 2015 eingegangen am 2. Februar 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. März 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. März 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. Mai 2015 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. August 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. September 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Evolocumab ist der 15. September 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. September 2015 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 Evolocumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Dezember 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Januar 2016 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 23. Februar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 9. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Ggf. AG § 35a	30. Juni 2015	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	19. Januar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Februar 2016 16. Februar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	9. März 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 9. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken