



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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 6. September 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evolocumab (Repatha®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	5
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	18
2.4 Therapiekosten	18
3. Bürokratiekosten	25
4. Verfahrensablauf	25

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 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

Nachdem der Wirkstoff Evolocumab erstmalig zum 15. September 2015 in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt. Mit Beschluss vom 9. März 2016 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Evolocumab ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei allen Patientengruppen nicht belegt ist.

Mit Schreiben vom 26. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung für Evolocumab gemäß 5. Kapitel § 14 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) gestellt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V beschlossen.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie „FOURIER“ und der APHERESE – Studie durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides über die Stattgabe

des Antrags die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 Verfo am 14. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA (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 Methoden¹ 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

2.1.1 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 Statin-Intoleranz 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.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Da nicht für das gesamte Anwendungsgebiet aus dem Beschluss vom 9. März 2016 neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, ist nur ein Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes aus dem Beschluss vom 9. März 2016 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Im Folgenden wird deshalb die Therapiesituation „Evolocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.“ sowie „Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie“ nicht betrachtet.

Wie auch im Beschluss vom 9. März 2016 werden die Patienten, für die noch eine weitere medikamentöse Therapie infrage kommt, von den Patienten unterschieden, für die die medikamentöse Therapie ausgeschöpft ist. Für beide Patientengruppen liegen im Vergleich zum Beschluss vom 9. März 2016 neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor.

Im Nachgang zum Antrag auf Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom 26. Oktober 2017 wurde das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Repatha® mit Zulassungsentscheidung vom 8. Mai 2018 im laufenden Nutzenbewertungsverfahren ergänzt. Die wissenschaftliche Diskussion zu der Anwendungsgebietserweiterung wurde mit dem entsprechenden EPAR am 29. Mai 2018 veröffentlicht. Die Anpassung des Anwendungsgebietes umfasste die Streichung des Satzes *„Die Wirkung von Repatha® auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.“* sowie die Ergänzung in Bezug auf die Anwendung bei Patienten mit bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen: *„Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: [...]“*.

Diese größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 basiert auf der FOURIER-Studie, die auch Grundlage der vorliegenden Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist. Die vom neuen Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation überschneidet sich in Teilen mit dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet, nämlich für die Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.

Der Unterschied zwischen den Indikationen ist primär darin zu sehen, dass die Formulierung im ursprünglichen Anwendungsgebiet ausschließlich auf Patienten mit primärer Hypercholesterinämie/ gemischter Dyslipidämie abzielt, deren LDL – C – Zielwerte unabhängig vom Vorhandensein atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen mit maximal tolerierten Statindosen nicht erreicht werden und das neu ergänzte Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen umfasst. Bei diesen Patienten können laut Anwendungsgebiet die LDL – C Werte weiter gesenkt werden, unabhängig davon, ob ein bestimmter LDL- Zielwert bereits erreicht ist oder ob eine primäre Hypercholesterinämie vorliegt.

Somit umfasst das neue Anwendungsgebiet gemäß EPAR zusätzlich Patienten, die ggf. keine primäre Hypercholesterinämie, aber einen Bedarf für eine weitere LDL-C-Reduktion haben.

Das neue Anwendungsgebiet ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens und ist daher außer Betracht zu lassen. Aufgreifkriterium für die Durchführung der erneuten

Nutzenbewertung von Evolocumab ist ausschließlich der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und beschränkt sich demzufolge auf das Anwendungsgebiet, für das ein Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V am 9. März 2016 gefasst wurde.

Evolocumab ist unabhängig davon aufgrund des geltenden Verordnungsausschlusses in der AM-RL Anlage III Nr. 35 a in dem neuen Anwendungsgebiet derzeit nicht erstattungsfähig, solange es mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt:

maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

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

Alirocumab oder 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 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung der Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab) infrage. Arzneimittel, die Nicotinsäure(derivate) enthalten, sind in Europa nicht mehr zugelassen.

Evolocumab ist der zu bewertende Wirkstoff und kommt somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren in Frage.

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 vor.

- Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL)
- Es bestehen Verordnungseinschränkungen und – ausschüsse für verschreibungspflichtige Arzneimittel in der vorliegenden Indikation. Die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III konkretisiert die Ausnahmen des Verordnungsausschlusses 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). Für Evolocumab (für heterozygot familiär und nicht-familiäre als auch für homozygote familiäre Hypercholesterinämie) und Alirocumab (nur heterozygot familiäre und nicht-familiäre Hypercholesterinämie) liegt eine Verordnungseinschränkung vor. Sie sind nicht verordnungsfähig, solange eine Therapie mit diesen Wirkstoffen mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.
- 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 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 therapieresistenten Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen 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 für das in diesem Verfahren zu betrachtende Anwendungsgebiet ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016) und Alirocumab vom 4. Mai 2016 vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte für keinen Wirkstoff belegt werden.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in

mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Statine sind der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 zugeordnet. 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 in Kombination mit Simvastatin liegt mit der IMPROVE-IT – Studie² eine kardiovaskuläre Endpunkt – Studie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Auf Basis der Zulassung können jedoch insbesondere Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht- Statin - Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für 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. Die Patientengruppe, für die eine Statintherapie nicht in Frage kommt, ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens.

Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt laut Leitlinienempfehlung die LDL-Apherese ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie die nächste Option der Therapieeskalation dar. Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, gilt sie als eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode. Für die LDL – Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vgl. zum Beschluss vom 9. März 2016

Im Lichte des Stellungnahmeverfahrens, unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz und der Verordnungseinschränkung für Evolocumab und Alirocumab können die PCSK9 Inhibitoren eine Alternative zur LDL - Apherese darstellen und sind somit weitere Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Da Evolocumab der zu bewertende Wirkstoff ist, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Verfahren der Nutzenbewertung der Wirkstoff Alirocumab ergänzend zur LDL – Apherese bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien wie folgt bewertet:

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

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

² 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.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der LDL-Apherese:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zu Patientengruppe a1)

In der ursprünglichen Patientenpopulation a1) sind Patientinnen und Patienten mit und ohne atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen enthalten. In die FOURIER – Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen. Da in dieser Studie Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis der FOURIER-Studie auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten mit bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen erfolgen.

Der G-BA hat daher eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit und ohne bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, vorgenommen.

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

Es liegen für diese Teilpopulation keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor. Die Bewertung entspricht der Bewertung aus dem Beschluss vom 9. März 2016. Insoweit wird deshalb auf die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss verwiesen.

Zu a 1.2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

Studienbeschreibung: FOURIER-Studie

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien in der Patientengruppe „Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt“ legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie FOURIER vor. Die Studie wurde multizentrisch weltweit durchgeführt, wobei ca. 63 % der Patientinnen und Patienten aus Europa, 17% aus Nordamerika, 7 % aus Lateinamerika und 14% aus Asien/ Pazifikregion kamen.

In die Studie wurden 27 654 Patientinnen und Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung (z.B. vorheriger Myokardinfarkt, nicht hämorrhagischer Schlaganfall oder symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit) und mindestens einem weiteren sehr hohen³ oder mindestens zwei weiteren sonstigen Risikofaktoren⁴ eingeschlossen. Im Mittel hatten die Patientinnen und Patienten bei Einschluss in die Studie einen LDL-C Wert von etwa 98 mg/ dl. Nach einer maximal 15 Wochen dauernden Präbehandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten auf eine patientenindividuell optimierte lipidsenkende Therapie eingestellt werden sollten und nach 4 wöchiger stabiler lipidsenkender Therapie die LDL-C-Werte ≥ 70 mg/dl oder Nicht- HDL-C-Werte ≥ 100 mg/dl lagen, wurden sie im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Evolocumab oder Placebo randomisiert, jeweils in Kombination mit der stabilen lipidsenkenden Hintergrundtherapie.

Die Einstellung auf die patientenindividuell optimale lipidsenkende Therapie, sofern nach Ansicht der Ärztin oder des Arztes diese noch nicht gegeben war, sollte übereinstimmend mit den Leitlinien der lokalen Fachgesellschaften erfolgen. Für die Anpassung der Statindosis wurden folgende Empfehlungen gegeben: mindestens 20 mg täglich Atorvastatin oder Äquivalent (Simvastatin 40 mg, Rosuvastatin 5 mg, Pitavastatin 4 mg) bis zu ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent (Simvastatin 80 mg, Rosuvastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg), sofern diese Dosierung lokal zugelassen war. Ezetimib und weitere lipidsenkende Arzneistoffe (außer andere PCSK9-Inhibitoren, Mipomersen, Lomitapid, andere Fibrate als Fenofibrat) konnten ergänzend zur Statintherapie gegeben werden. Sofern Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht mit einer Dosis von ≥ 40 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) behandelt wurden und einen LDL-C Wert von ≥ 100 mg/dl hatten, musste die Prüfarztin oder der Prüfarzt die Gründe dafür angeben, dass eine höhere Dosis nicht angemessen war (z. B. Ablehnung durch Patientin oder Patient, Unverträglichkeit einer höheren Dosis, Dosis im jeweiligen Land nicht verfügbar, andere bedeutsame Bedenken). Eine weitere Option für die Begründung keiner weiteren Dosissteigerung konnte unter bestimmten Bedingungen auch das Erreichen der Zielwerte sein: „At Lipid Goal“. Der Unternehmer hat keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten gegeben, für die die einzelnen Gründe zutrafen.

Während des Studienverlaufs musste die lipidsenkende Hintergrundtherapie weitestgehend unverändert fortgeführt werden und es durften keine weiteren Therapien eingesetzt werden, die nicht bereits vor der Randomisierung gegeben wurden. Ausschließlich die zusätzliche Gabe von 10 mg Ezetimib täglich konnte beim Auftreten eines akuten Koronarsyndroms nach Randomisierung in Rücksprache mit dem pharmazeutischen Unternehmer oder dessen Beauftragten erwogen werden.

Die Studie war ereignisgesteuert und endete sobald 1630 Ereignisse im sekundären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall) aufgetreten sind. Die Beobachtungsdauer in der Studie belief sich auf etwa 26 Monate.

³ sehr hohe Risikofaktoren sind: Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, Alter ≥ 65 Jahre, MI oder nicht hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Screening, zusätzliche Diagnose eines MI oder eines nicht hämorrhagischen Schlaganfalls ausgenommen des qualifizierenden Ereignisses, aktives Rauchen (täglich), Vorgeschichte einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

⁴ sonstige Risikofaktoren sind: Vorgeschichte einer nicht durch einen MI bedingten koronaren Revaskularisation, bestehende koronare Herzerkrankung mit ≥ 40 % Stenose in ≥ 2 großen Gefäßen, männliche Patienten mit HDL-C-Wert < 40 mg/dl und weibliche Patienten mit HDL-C-Wert < 50 mg/dl im Screening, hsCRP-Wert $> 2,0$ mg/l im Screening, finaler LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl oder Nicht-HDL-C-Wert ≥ 160 mg/dl im Screening, metabolisches Syndrom

Evolocumab wurde in der Studie entsprechend den Empfehlungen der Fachinformation dosiert. Sofern keine Statintoleranz besteht bzw. Statine nicht kontraindiziert sind, ist Evolocumab zusätzlich zu einem Statin einzusetzen.

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung ist die Anwendungsvoraussetzung von Evolocumab in Kombination mit einem Statin, dass mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden.

Vor Randomisierung sollte die lipidsenkende Therapie während einer Prä-Behandlungsphase durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell stabilisiert werden, so dass bei Einschluss in die Studie die Patientinnen und Patienten zumindest eine tägliche Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent⁵ eingenommen haben. Als Empfehlung war eine tägliche Statindosis von ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent anzustreben. Durch das Studienprotokoll war jedoch die maximale Dosierung der Statine nicht begrenzt und bis zur maximal zugelassenen Dosierung, je nach nationalem Zulassungsstatus, möglich.

Sofern der Empfehlung von ≥ 40 mg Atorvastatin nicht entsprochen werden konnte, musste der Arzt bei einem LDL-C-Spiegel von > 100 mg/dl den Verzicht auf eine weitere Dosissteigerung begründen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten war keine Begründung erforderlich. Somit ist unklar, ob

- bei Patienten mit einer Statindosierung von 20 mg Atorvastatin und LDL-C < 100 mg/dl aber auch
- bei Patienten mit einer Statindosierung von 40 mg Atorvastatin unabhängig von ihrem LDL-C Wert

eine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Dosierungsstufe (z. B. 40 oder 80 mg Atorvastatin) noch möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Informationen darüber, ob die maximal tolerierte Statindosis erreicht war oder aus welchem anderen Grund von einer weiteren Intensivierung der Statintherapie abgesehen wurde, liegen in diesen Fällen nicht vor.

Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass nur bei etwa 34 % der Patientenpopulation mit Sicherheit von einer maximal tolerierten Statindosis ausgegangen werden kann. Etwa 29 % erhielten eine maximal mögliche Statindosis und weitere 5 % erhielten eine Kombinationstherapie von einem Statin und Ezetimib, so dass auch diese Patienten, geht man von einem zulassungskonformen Einsatz von Ezetimib aus, eine maximal tolerierte Statindosis erhielten.

Darüber hinaus konnte bei Patientinnen und Patienten, die nur eine Dosis von 20 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) erhielten und einen LDL-C Wert von ≥ 100 mg/dl hatten als Begründung für die Beibehaltung der Dosierung angegeben werden, dass die individuell anzustrebenden LDL-C-Werte erreicht worden sind. Die Begründung für diesen Zielwert, und bei welchem Anteil der Patienten (auch unter anderen Statindosierungen und LDL-C-Werten) dieser bereits erreicht wurde, ist nicht angegeben. Dies ist insbesondere kritisch zu sehen, da die Anwendungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist, dass mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Patientinnen und Patienten, bei denen die LDL-Ziele als erreicht angesehen werden können, erfüllen nicht die Zulassungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin in der hier zu betrachtenden Patientengruppe.

Es ist nicht für alle Patientinnen und Patienten - z. B. aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten - zu erwarten, dass eine maximale Statindosierung angezeigt ist. Es liegen jedoch keine weitergehenden Informationen darüber vor, ob im Rahmen einer

⁵ 20 mg Atorvastatin Äquivalent entsprechen 40 mg Simvastatin, 5 mg Rosuvastatin oder 4 mg Pitavastatin

patientenindividuellen Abwägungsentscheidung zwischen einem zusätzlichen lipidsenkenden Effekt und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen durch eine weitere Dosissteigerung von einer weiteren Intensivierung der lipidsenkenden Therapie abgesehen wurde oder welche anderen Gründe gegen eine Dosissteigerung sprachen.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass nicht hinreichend sichergestellt erscheint, ob alle Patienten tatsächlich eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Gemäß EPAR wurden in die Studie zweitausend Patienten (ca. 7%) eingeschlossen, die einen niedrigeren LDL-C-Wert aufwiesen als die Einschlusskriterien es vorschrieben (> 70 mg/dL). Insbesondere bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass entweder keine Hypercholesterinämie mehr vorlag oder dass die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C- Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erreicht worden sind.

Vergleichstherapie

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde festgelegt, dass für die Bestimmung des Zusatznutzens von Evolocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Lediglich 5 % erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Statin und Ezetimib, knapp 3 % Fibrate, 0,5 % Nikotinsäurederivate und 0,1 % Anionenaustauscher. Im Placeboarm fand nur bei 1 % der Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Statintherapie und bei 1,1 % ein Therapiebeginn mit Ezetimib statt. Gerade weil die Patientenpopulation die maximal tolerierte Statindosis erhalten haben müssten und die LDL-C-Werte als nicht erreicht anzusehen waren, kämen insbesondere bei diesen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, verstärkt in Frage. Ezetimib sollte gemäß Studienprotokoll jedoch nur bei neuauftretendem akuten Koronarsyndrom hinzugefügt werden, nicht aber zur weiteren LDL-C-Senkung.

Für einen fairen Vergleich von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die Anpassung der lipidsenkenden Therapie, gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren, nicht ausreichend angemessen. (siehe Empfehlung ESC/EAS Guideline⁶). Somit war eine weitere Optimierung der lipidsenkenden Therapie im Vergleichsarm der FOURIER-Studie nicht unmittelbar gegeben, sondern blieb während der gesamten Studie bis zu 48 Monaten lang in beiden Therapiearmen nahezu unverändert.

Selbst unter der Annahme, dass im Vergleichsarm für einen relevanten Teil der Patienten eine näherungsweise optimierte Therapie eingesetzt wurde und auch die Statindosierung für ausreichenden Teil der Patienten als maximal tolerierte Statindosis anzusehen wäre, da in der Präbehandlungsphase keine stärkere Anpassung der lipidsenkenden Therapie stattfand, unterliegen die Ergebnisse der FOURIER-Studie deutlichen Limitationen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der FOURIER – Studie dargestellt.

Studienergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

⁶ Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

Die Gesamtmortalität wurde im Studienprotokoll als Tod jeglicher Ursache beschrieben und war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens, unabhängig von der Todesursache. Der Endpunkt umfasste Todesereignisse sowohl kardiovaskulärer als auch nicht-kardiovaskulärer Ursachen, sowie Ereignisse deren Ursache nicht eindeutig zuzuordnen waren. Es zeigte sich zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied.

Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

Die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse:

- akuter Myokardinfarkt
- plötzlicher Herztod
- Schlaganfall
- Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe
- kardiovaskuläre Blutungen
- andere Ursachen mit spezifischem kardiovaskulären Zusammenhang (z.B. Lungenembolie oder pAVK)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Der Endpunkt war zudem Bestandteil des kombinierten primären und sekundären Endpunktes.

Zwischenfazit Mortalität

In der Kategorie Mortalität zeigen sich in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei zeigen sich sowohl für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod als auch im Endpunkt Gesamtmortalität entgegengerichtete Effektschätzer für die Subgruppen Nordamerika und Europa. Diese Effektschätzer liegen in beiden Endpunkten für Europa zuungunsten von Evolocumab, während sie für Nordamerika Unterschiede zugunsten von Evolocumab zeigen. (siehe IQWiG Dossierbewertung A18-19 Anhang A)

Morbidität

Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronaren Revaskularisation

Hierbei handelt es sich um den primär erhobenen Kombinationsendpunkt (definiert als Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Schlaganfall, zur Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronaren Revaskularisation). Dieser kombinierte Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht weiter herangezogen, da er zum einen Komponenten mit unterschiedlicher klinischer Bedeutung vereint (Mortalität hat für den Patienten eine andere Bedeutung und Schwere als beispielsweise eine Hospitalisierung) und zum anderen bei der Komponente zu den koronaren Revaskularisationen nicht nachvollziehbar war, inwiefern diese dringend indiziert waren. Dieser kombinierte Endpunkt beinhaltet keine über die anderen Endpunkte hinausgehenden Informationen und bleibt somit für die Nutzenbewertung unberücksichtigt.

Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall

Hierbei handelt es sich um den sekundär erhobenen Kombinationsendpunkt (definiert als Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Evolocumab vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich die geografische Region als relevanter Effektmodifikator. Für Europa und Lateinamerika liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, während sich für Nordamerika

und den asiatisch-pazifischen Raum ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Evolocumab gegenüber Placebo zeigt.

Die genauen Ursachen für dieses Resultat sind unklar: einerseits könnte das Ergebnis auf unterschiedliche Versorgungsstandards in den Regionen in Bezug auf die lipidsenkende Hintergrundtherapie hinweisen oder auf ein unterschiedliches Basisrisiko (Hinweise darauf zeigen sich in einer unterschiedlichen Rate an Myokardinfarkten je nach Region im Kontrollarm; Nordamerika 7,4 % vs. Europa 4,3 %). Informationen zur Hintergrundtherapie nach Regionen liegen nicht vor, um diese Feststellung möglicherweise zu erklären. Zwar weist auch die geografische Region „Europa“ selbst einen sehr heterogenen Versorgungsstandard auf, jedoch bleibt unklar, ob eher die Ergebnisse der Region Nordamerika oder der Region Europa dem deutschen Versorgungskontext ähneln.

Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes werden separat dargestellt, da das statistisch signifikante Ergebnis vorwiegend durch nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle getrieben wird und nicht durch den Endpunkt kardiovaskulärer Tod.

tödlicher MI und nicht tödlicher MI

Der Endpunkt war definiert als Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (MI) von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch einen Myokardinfarkt oder des Eintretens eines nicht-tödlichen Myokardinfarktes (Spontaner Myokardinfarkt, Myokardinfarkt nach ischämischer Unterversorgung, Tödlicher Myokardinfarkt (ohne Biomarker), Myokardinfarkt bedingt durch PCI, Stent-Thrombose, Restenosisierung oder Koronararterien-Bypass).

Es zeigen sich für den kombinierten Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Evolocumab in Kombination mit Statinen.

Es ist jedoch auch für diesen Endpunkt anzumerken, dass der Effekt für die Subgruppen Nordamerika (HR:0,57 [0,44; 0,74]) deutlich größer ist als für die Subgruppe Europa (HR:0,83 [0,71; 0,97]).

Neben einer zusammenfassenden Betrachtung wurde das Eintreten eines Myokardinfarktes auch gesondert nach tödlichem und nach nicht-tödlichem Vorfall ausgewertet.

Bei tödlichen Myokardinfarkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und bei nicht-tödlichen Myokardinfarkten zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Evolocumab gegenüber dem Vergleichsarm. Unter Evolocumab traten in der Gesamtpopulation statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Myokardinfarkte auf als im Vergleichsarm (3,3% vs. 4.5 %; HR:0,72 [0,64; 0,82]; $p < 0,001$).

tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Schlaganfall

Der Endpunkt war definiert als Zeit bis zum ersten Schlaganfall (hämorrhagisch oder nicht-hämorrhagisch) von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch einen Schlaganfall oder des Eintretens eines nicht-tödlichen Schlaganfalls.

Neben einer zusammenfassenden Betrachtung wurde das Eintreten eines Schlaganfalls auch gesondert nach tödlichem und nach nicht-tödlichem Vorfall ausgewertet. Es zeigen sich für den kombinierten Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Evolocumab in Kombination mit Statinen.

Bei tödlichen Schlaganfällen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und bei nicht-tödlichen Schlaganfällen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Evolocumab gegenüber dem Vergleichsarm. Unter Evolocumab traten statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Schlaganfälle auf als im Vergleichsarm (1,3 % vs. 1.5 %; HR: 0,76 [0,62; 0,92]; $p = 0,006$).

Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Das Auftreten von TIAs wurde als sekundärer Endpunkt im Rahmen der Studie mit erhoben. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

LDL-C zu Woche 120 (mg/dl)

Die Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis zu Woche 120 nach Beginn der lipidsenkenden Behandlung wurde durch die absolute und prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes beschrieben. Es zeigt sich eine statistisch signifikante stärkere Senkung des LDL-C –Wertes von im Mittel um 52,2 mg/dl unter Evolocumab als im Vergleichsarm.

Die LDL-C-Werte werden ergänzend dargestellt. Es handelt sich dabei um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird. Angaben zur Begründung zur Vorlage des Surrogatendpunktes wurden im Dossier nicht vorgelegt.

Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina Pectoris oder aufgrund Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

Der Endpunkt Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina pectoris erfasst die Zeit von Studienbeginn bis zum Tag der Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.

Eine Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris lag vor, wenn Angina pectoris oder äquivalente Symptome die Einlieferung ins Krankenhaus binnen 24 Stunden bedingte und einen mindestens 24-stündigen Aufenthalt zur Folge hatte. Voraussetzung waren außerdem definierte Auffälligkeiten im EKG und im Blutbild (kardiale Biomarker) sowie der Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes.

Der Endpunkt Krankenhausaufenthalt aufgrund Verschlechterung einer Herzinsuffizienz wurde als sekundärer Endpunkt im Rahmen der Studie erhoben und erfasst die Zeit von Studienbeginn bis zum Tag der Hospitalisierung wegen Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

Es zeigen sich in beiden Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit Mortalität/ Morbidität

Während sich in Bezug auf die Mortalität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, zeigen sich für die Endpunkte nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle statistisch signifikante Unterschiede zugunsten für Evolocumab. Die hierbei vorliegenden moderaten absoluten Risikoreduktionen für die Gesamtpopulation bewegen sich in einem Bereich, den der G-BA, unabhängig von den oben ausgeführten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT, als mehr als geringfügig aber nicht bedeutsam bewertet. Jedoch schränken die heterogenen Ergebnisse in den Regionen Nordamerika und Europa die Interpretation der Ergebnisse im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ein. Die absoluten und relativen Größenordnungen der Effekte im Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall zeigten für Nordamerika einen deutlicheren Unterschied zu Gunsten für Evolocumab, der sich für Europa nicht zeigte. In allen anderen patientenrelevanten Morbiditätsparametern zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUE; Abbruch wegen UE

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs/ UEs von besonderem Interesse

Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seinem Dossier statistisch signifikante Unterschiede für die UEs von besonderem Interesse „hypersensitivitätsbezogene Ereignisse“ und „UE an der Einstichstelle“ an, die im Interventionsarm häufiger auftraten als im Kontrollarm. In Bezug auf „demyelinationsbezogene Ereignisse“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten für den Evolocumab -Arm. Es bleibt jedoch unklar, welche Relevanz diese Ereignisse haben. Bei Betrachtung der Gesamtübersicht der UEs nach SOC und PT zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einem Statin (mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie FOURIER als neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor. Die Studie weist für die Fragestellung der Nutzenbewertung erhebliche methodische Limitationen auf.

Zum einen ist anhand der zur Verfügung gestellten Informationen nicht mit Sicherheit festzustellen, ob alle Patientinnen und Patienten eine maximal tolerierte Statin-Therapie vor Initiierung einer Evolocumab-Therapie erhalten haben. Nur bei etwa einem Drittel der Patienten ist diese Voraussetzung mit Sicherheit erfüllt, da die maximale Statindosierung gegeben wurde. Auch wenn nicht alle Patientinnen und Patienten für maximale Statindosierungen in Frage kommen würden, so sind keine Angaben in ausreichendem Maße darüber verfügbar, aus welchen Gründen bei einer niedrigen oder mittleren Statindosierung keine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Stufe möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Zudem wurden in die Studie auch Patienten eingeschlossen, bei denen das individuelle LDL-C-Ziel mit der gegebenen Statindosierung sehr wahrscheinlich bereits erreicht wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist Evolocumab nicht gemäß des zu bewertenden Anwendungsgebietes nicht eingesetzt worden. Es ist unklar, bei welchem Anteil der Patienten dies der Fall war.

Des Weiteren ist fraglich, inwiefern die Behandlung im Vergleichsarm der FOURIER-Studie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Während der gesamten Studie blieb die lipidsenkende Therapie in beiden Therapiearmen unverändert. Das bedeutet, dass, selbst wenn sich eine Teilpopulation abgrenzen ließe, die gemäß Zulassung von Evolocumab zuvor eine maximal tolerierbare Statintherapie erhalten hatte, ausschließlich im Evolocumab-Arm bei allen Patienten eine zusätzliche lipidsenkende Therapie initiiert wurde, hingegen im Vergleichsarm die Patienten weitestgehend auf ihrer zuvor unzureichenden Therapie verblieben. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation jedoch um Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren handelt, die ihre LDL-C -Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker kritisch zu sehen.

Bei Prüfung der Studienergebnisse lässt sich feststellen, dass unter Evolocumab in der Gesamtpopulation der Studie statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle auftraten als im Vergleichsarm. Die gezeigten Effekte für die Gesamtpopulation sind, unabhängig von den oben genannten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT, jedoch in ihrem Ausmaß zwar mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam einzustufen. Jedoch zeigen sich relevante Unterschiede in der Größenordnung der Effekte in Abhängigkeit von der geografischen Region.

So liegt für Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied beim kombinierten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ vor, welcher sich für die Region Europa, in die deutlich mehr Patienten eingeschlossen waren, nicht zeigt.

Diese heterogenen Ergebnisse stellen die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext zusätzlich in Frage.

Für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte wie Mortalität, weitere Morbiditätsendpunkte und Nebenwirkungen liegen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass aufgrund der Anwendungsvoraussetzungen von Evolocumab, die eingeschlossenen Patientenpopulation nur teilweise der Zulassung von Evolocumab entspricht und im Vergleichsarm die zweckmäßige Vergleichstherapie nur unvollständig umgesetzt wurde. Zudem sind die Effekte in der Studie je nach geografischer Region derart unterschiedlich ausgeprägt, dass sich die Ergebnisse, unabhängig von den oben genannten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT nicht unkritisch auf die deutsche Versorgungspraxis übertragen lassen. In der Gesamtschau lässt sich daher ein Zusatznutzen nicht valide ableiten.

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ist somit nicht belegt.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat als neue wissenschaftliche Erkenntnisse die Studie APHERESE zum Nachweis des Zusatznutzens eingereicht. Die Studie ist zweiphasig und teilt sich in eine randomisierte Phase von 6 Wochen und eine 18-wöchige einarmige Folgephase mit einer Evolocumab – Behandlung für alle Patienten. Die eingeschlossenen 39 Patientinnen und Patienten, die 1:1 auf die Studienarme Evolocumab (2-wöchentliche Gabe) oder LDL-Apherese (wöchentlich oder 2-wöchentlich) randomisiert wurden, hatten alle bereits seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening eine LDL-Apherese erhalten. Die lipidsenkende medikamentöse Hintergrundtherapie wurde während der Studie fortgeführt und blieb gemäß Studienprotokoll während der gesamten Dauer der APHERESE-Studie unverändert. Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht eingeschlossen. Neben der Erfassung von Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde in der Studie primär untersucht, inwiefern durch die Behandlung mit Evolocumab eine LDL-Apherese nach 4 Wochen vermieden werden kann. Eine Lipidapherese war nur dann indiziert, wenn der LDL-C-Wert in Woche 4 über ≥ 100 mg/dl lag. Alle Patienten, die in Woche 4 einen LDL-C-Wert <100 mg/dl erreichten, mussten sich demnach keiner Lipidapherese unterziehen und hatten folglich den primären Endpunkt der Studie „Vermeidung der Lipidapherese“ in Woche 5 und 6 erreicht.

Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der Hypercholesterinämie sowie der damit verbundenen dauerhaften kontinuierlichen Gabe von Evolocumab bzw. des dauerhaften Bedarfes der Patientinnen und Patienten für eine LDL – Apherese, wird die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um Aussagen aus der Studie zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. LDL – Apherese ableiten zu können. Um beurteilen zu können, welche langfristigen Effekte bei einem andauernden Verzicht auf eine LDL-Apherese erreicht werden können und ob die festgestellte „Vermeidung der Lipidapherese“ tatsächlich dauerhaft anhält, wäre eine deutlich längere Studiendauer erforderlich gewesen. Somit wird die Studie aufgrund der zu kurzen Dauer nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung gemäß den Anwendungsvoraussetzungen nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für die LDL – Apherese keine weiteren Optionen hätten, mit medikamentösen und diätetischen Maßnahmen eine weitere Lipidsenkung zu erreichen (therapierefraktärer Verlauf). In diesen Fällen ist die LDL – Apherese als „ultima – ratio“- Therapieoption einzusetzen. Die Richtlinie des G-BA regelt 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. Es ist jedoch aus den Angaben der Studie nicht ersichtlich, dass diese Voraussetzungen erfüllt waren. Das Kriterium, dass die Patientinnen und Patienten bereits eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben, war kein Einschlusskriterium der Studie. 17,9 % der Patientinnen und Patienten erhielten gar keine medikamentöse lipidsenkende Therapie. Von den Patienten, die eine Statintherapie als lipidsenkende Therapie erhielten, entsprach bei über 50 % der Patienten die Dosis entweder einer „low intensity“ (15,4 %) oder nur der Hälfte der maximal möglichen Statindosis (46,2 %). Nur für einen Teil der Patienten liegt die Begründung vor, dass eine höhere Dosierung aufgrund einer Statintoleranz nicht möglich war. Die Patienten erhielten neben Statinen auch weitere Lipidsenker, aber Informationen darüber, ob diese Lipidsenker allein, zusätzlich zur Statintherapie oder gar in Kombination gegeben wurden, liegen nicht vor.

Somit ist unklar, ob ggf. bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten die LDL-Apherese nicht als Ultima Ratio eingesetzt wurde oder ob aufgrund der Behandlung mit LDL-Apherese die medikamentöse Behandlung reduziert wurde. Das primäre Ziel der APHERESE-Studie war aber bei Erreichen eines LDL- Zielwertes, die Apherese abzusetzen. Es wäre somit für einen fairen Vergleich sinnvoll gewesen, durch die Option der Eskalation der medikamentösen Therapie im LDL-Apherese- Arm, eine Reduktion der LDL-Apherese in diesem Arm ebenso zu ermöglichen.

Fazit:

Zum Nachweis des Zusatznutzens reicht der pharmazeutische Unternehmer die Studie APHERESE ein. Dabei handelt es sich um eine 6-wöchige vergleichende Studie, in der Evolocumab in Vergleich zu einer LDL – Apherese mit dem primären Ziel untersucht wurde, auf eine Apherese zu verzichten. Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der Hypercholesterinämie sowie der damit verbundenen dauerhaften kontinuierlichen Gabe von Evolocumab bzw. des dauerhaften Bedarfes der Patientinnen und Patienten für eine LDL – Apherese, wird die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um Aussagen aus der Studie zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. LDL – Apherese ableiten zu können. Um beurteilen zu können, welche langfristigen Effekte mit einem andauernden Verzicht auf eine LDL-Apherese bzw. einer Reduktion der Apheresefrequenz erreicht werden können, wäre eine deutlich längere Studiendauer erforderlich gewesen. Zudem ist aufgrund der kurzen Studiendauer unklar, ob der gemessene Effekt „Vermeidung der Lipidapherese“ tatsächlich dauerhaft anhält. Neben der längeren vergleichenden Erhebung der Lebensqualität wäre zudem die Erfassung weiterer patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte, zur Beurteilung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zu einer LDL- Apherese erforderlich.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber einer LDL – Apherese ist folglich nicht belegt worden.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Herleitungen zu den Patientenzahlen im Dossier sind als Überschätzung zu bewerten.

Insbesondere ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Selektion der Zielgruppe für die Patientenpopulation a1) nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Unklar ist beispielsweise die Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe sowie die Bestimmung der Statindosierung.

In die Analyse zu den Patientenzahlen wurden auch Patienten mit niedrigeren Statindosierungen sowie einer Therapie mit weiteren Statine berücksichtigt werden, das der pharmazeutische Unternehmer Statindosierungen mit äquivalenten LDL-C-Senkungspotentialen in die Auswertungen mit einbezieht. So geht der Unternehmer beispielsweise davon aus, dass Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 80 mg/dl und einer Therapie mit 40 mg Simvastatin auch bei einer Maximierung der Dosis nicht einen LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl erreichen und somit für Evolocumab infrage kommen würde. Auch wenn die tolerierten Statindosen unter den maximal zugelassenen Dosierungen liegen können, sind diese Annahmen doch mit starken Unsicherheiten hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer individuellen Zielwerterreichung behaftet.

Aufgrund der genannten Unsicherheiten und der fehlenden Begründung, dass sich im Vergleich zum Beschluss vom 9. März 2016 die Datengrundlage zur Herleitung der Patientenzahlen in einer Art geändert hat, dass die Patientenzahlen in einem relevanten Ausmaß angepasst werden müssen, werden für den vorliegenden Beschluss dieselben Patientenzahlen, wie dem Beschluss vom 9. März 2016 zu Grunde gelegt.

Die Patientenzahlen für die Gruppe a3) erscheinen jedoch unterschätzt. Die Anzahl der Patienten, die tatsächlich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten, kann als Untergrenze für die Patientengruppe a3) herangezogen werden. Da jedoch nicht auszuschließen ist, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die für eine LDL-Apheresebehandlung infrage kommen, auch eine erhalten, kann die Obergrenze deutlich höher liegen. Um zu ermitteln, bei welchen Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wäre ggf. eine Betrachtung der Therapie und der LDL-C-Werte über einen bestimmten Zeitraum erforderlich.

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: 23. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf

Die Verordnungseinschränkung für Evolocumab der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35 a ist zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. August 2018).

Kosten der Arzneimittel:

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.

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. Auf die 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:

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Evolocumab für die Behandlung primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bei Erwachsenen entweder 140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg einmal pro Monat. Die Dosen sind klinisch gleichwertig. Es sind unterschiedliche Wirkstärken von Evolocumab verfügbar: 140 mg Injektionslösung im Fertigpen (Dosierung alle zwei Wochen) und 420 mg Injektionslösung in einer Patrone (Dosierung einmal pro Monat).

Bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, kann Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien gegeben werden.

Folgende Wirkstoffe aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder der gemischten Dyslipidämie zur Wahl: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Die Statine sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Die Berechnung erfolgte am Beispiel Simvastatin. Der Dosierungsbereich ist 5 mg – 80 mg pro Tag. Da aber im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare Statin-Dosis vorauszusetzen ist, wird für die Kostenkalkulation näherungsweise die Spanne des Dosierungsbereiches auf 40 mg bis 80 mg eingegrenzt. Eine Filmtablette enthält 40 mg bzw. 80 mg Simvastatin. Dementsprechend muss zusätzlich zu Evolocumab eine Filmtablette Simvastatin pro Tag eingenommen werden.

Für Therapieoption Evolocumab in Kombination mit einem Statin ergibt sich eine Kostenspanne

- von 420 mg Evolocumab einmal im Monat mit 40 mg Simvastatin einmal täglich
- bis 140 mg Evolocumab alle zwei Wochen mit 80 mg Simvastatin einmal täglich.

Für Therapieoption Evolocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien ergibt sich eine Kostenspanne

- von 420 mg Evolocumab einmal im Monat mit 40 mg Simvastatin und 10 mg Ezetimib einmal täglich
bis 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen mit 80 mg Simvastatin sowie 6 Tabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib einmal täglich. Das entspricht der empfohlenen Dosis Ezetimib und der empfohlenen Maximaldosis Colesevelam bei Kombination mit einem Statin.

Als andere lipidsenkende Therapien stehen Colesevelam und Colestyramin (Anionenaustauscher), Ezetimib (Cholesterinresorptionshemmer) sowie Bezafibrat, Gemfibrozil und Fenofibrat (Fibrate) zur Wahl, wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird. Deshalb werden die Fibrate Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil nicht für die Kostendarstellung für die Kombinationstherapie mit Evolocumab herangezogen, sofern ein Statin angezeigt ist.

Eine Tablette enthält 10 mg Ezetimib. Ezetimib wird 1 x täglich dosiert.

Evolocumab kann bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien inklusive LDL-Apherese mit sowie ohne Statine gegeben werden. In der FOURIER Studie wurden Fibrate und Derivate außer Fenofibrat als Begleitmedikation ausgeschlossen. Auf Basis der FOURIER Studie wird deshalb ausschließlich Fenofibrat aus der Gruppe der Fibrate als Kombinationspartner ohne Statine berücksichtigt. Die tägliche Dosis von Fenofibrat ist 250 mg.

Für Therapieoption Evolocumab in Kombination mit einer anderen lipidsenkenden Therapie ohne Statin zusätzlich zur LDL-Apherese (siehe unten) ergibt sich eine Kostenspanne

- von 420 mg Evolocumab einmal im Monat mit 250 mg Fenofibrat einmal täglich
- bis 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen mit 7 Tabletten à 625 mg Colesevelam mit 10 mg Ezetimib einmal täglich. Hierbei entsprechen 7 Tabletten der empfohlenen Maximaldosis von Colesevelam ohne Kombination mit einem Statin.

Die LDL-Apherese erfolgt wöchentlich bis alle 2 Wochen. Die Kosten setzen sich zusammen aus der Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (EBM-Ziffer: 13620; 15,87 €) und der Sachkostenpauschale (869,20 – 1278,23 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Statine können als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie mit anderen lipidsenkenden Therapien gegeben werden (s.o.). Bei Unangemessenheit oder Unverträglichkeit von Statinen können diese anderen lipidsenkenden Therapien auch als Monotherapie eingesetzt oder untereinander kombiniert werden.

Analog zum bewertenden Arzneimittel ist die kostengünstigste Statintherapie 40 mg Simvastatin und die kostenintensivste Statintherapie 80 mg Simvastatin täglich. Die Spanne für die Statintherapie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien ergibt sich aus 40 mg Simvastatin mit 10 mg Ezetimib täglich bis 80 mg Simvastatin mit 6 Tabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib täglich.

Auch analog zum bewertenden Arzneimittel ist die kostengünstigste andere lipidsenkende Therapie ohne Statin 250 mg Fenofibrat täglich. Die kostenintensivste andere lipidsenkende Therapie ohne Statin ist 7 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam in Kombination mit 10 mg Ezetimib täglich. Hierbei entsprechen 7 Tabletten à 625 mg Colesevelam der empfohlenen Maximaldosis (als Monotherapie).

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese, Alirocumab als Monotherapie oder Alirocumab in Kombination mit der LDL-Apherese angezeigt. Die LDL-Apherese erfolgt wöchentlich bis alle 2 Wochen.

Die Anfangsdosis für Alirocumab beträgt 75 mg, die Maximaldosis 150 mg alle 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.

Mögliche Therapien hierbei wären 75 bis 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen als Monotherapie, 75 bis 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen in Kombination mit einer begleitenden medikamentösen Therapie (40 bis 80 mg Simvastatin, 40 mg Simvastatin in Kombination mit 10 mg Ezetimib, 80 mg Simvastatin in Kombination mit 6 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib, 250 mg Fenofibrat oder 7 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib täglich), LDL-Apherese 1 x wöchentlich bis alle 2 Wochen als Monotherapie, LDL-Apherese 1 x wöchentlich bis alle 2 Wochen mit begleitender medikamentöser Therapie (40 bis 80 mg Simvastatin, 40 mg Simvastatin in Kombination mit 10 mg Ezetimib, 80 mg Simvastatin in Kombination mit 6 Filmtabletten à 625 mg

Colesevelam und 10 mg Ezetimib, 250 mg Fenofibrat oder 7 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib täglich), 75 bis 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen in Kombination mit LDL-Apherese 1 x wöchentlich bis alle 2 Wochen oder 75 bis 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen in Kombination mit LDL-Apherese 1 x wöchentlich bis alle 2 Wochen und begleitender medikamentöser Therapie (40 bis 80 mg Simvastatin, 40 mg Simvastatin in Kombination mit 10 mg Ezetimib, 80 mg Simvastatin in Kombination mit 6 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib, 250 mg Fenofibrat oder 7 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib täglich).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evolocumab	Alle 2 Wochen	26	1	26
	1x monatlich	12	1	12
Colesevelam	1x täglich	365	1	365
Colestyramin	1x täglich 3x2 Beutel täglich	365	1	365
Ezetimib	1x täglich	365	1	365
Fenofibrat	1x täglich	365	1	365
Simvastatin	1x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a1)				
Colesevelam	1x täglich	365	1	365
Colestyramin		365	1	365
Ezetimib	1x täglich	365	1	365
Simvastatin	1x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a3)				
Alirocumab	Alle 2 Wochen	26	1	26
Colesevelam	1x täglich	365	1	365
Colestyramin	1x täglich	365	1	365
Ezetimib	1x täglich	365	1	365
Fenofibrat	1x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	1x wöchentlich	52	1	52
	alle 2 Wochen	26	1	26
Simvastatin	1x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/Tag	Einheiten/Packung ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/ Tag	Einheiten/ Packung ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch
Evolocumab	140 mg	140 mg	6	26 Fertigpen
	420 mg	420 mg	3	12 Patronen
Colesevelam (Maximaldosis)	625 mg	3750 mg	180	2190 Filmtabletten
	625 mg	4375 mg	180	2555 Filmtabletten
Colestyramin (Minimaldosis) ⁸	4 g	4 g	100	365 Dosisbeutel
Colestyramin (Maximaldosis) ⁸	4 g	24 g	100	2190 Dosisbeutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100	365 Tabletten
Fenofibrat	250 mg	250 mg	100	365 Retardkapseln
Simvastatin	40 mg	40 mg	100	365 Filmtabletten
	80 mg	80 mg	100	365 Filmtabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a1)				
Colesevelam (Maximaldosis)	625 mg	3750 mg	180	2.190 Filmtabletten
Colestyramin (Minimaldosis) ⁸	4 g	4 g	100	365 Dosisbeutel
Colestyramin (Maximaldosis) ⁸	4 g	16 g	100	1.460 Dosisbeutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100	365 Tabletten
Simvastatin	40 mg	40 mg	100	365 Filmtabletten
	80 mg	80 mg	100	365 Filmtabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a3)				
Alirocumab	75 mg	75 mg	6	26 Fertigpen
	150 mg	150 mg	6	26 Fertigpen
Colesevelam (Maximaldosis)	625 mg	3750 mg	180	2.190 Filmtabletten
	625 mg	4375 mg	180	2.555 Filmtabletten
Colestyramin (Minimaldosis) ⁸	4 g	4 g	100	365 Dosisbeutel
Colestyramin (Maximaldosis) ⁸	4 g	24 g	100	2190 Dosisbeutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100	365 Tabletten
Fenofibrat	250 mg	250 mg	100	365 Retardkapseln
LDL-Apherese	-	-	-	-

⁸ Empfohlene Dosis laut Fachinformation: 1 – 4 Beutel (entsprechend 4 – 16 g) täglich.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/ Tag	Einheiten/ Packung ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch
Simvastatin	40 mg	40 mg	100	365 Filmtabletten
	80 mg	80 mg	100	365 Filmtabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evolocumab (140 mg)	1.969,41 €	1,77 €	0 €	1.967,64 €
Evolocumab (420 mg)	2.128,76 €	1,77 €	0 €	2.126,99 €
Colesevelam	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €
Colestyramin (4 g) ⁹	66,41 €	1,77 €	4,38 €	60,26€
Ezetimib	55,10 €	1,77 €	2,09 €	51,24 €
Fenofibrat ⁹	31,77 €	1,77 €	1,64 €	28,36 €
Simvastatin (40 mg) ⁹	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €
Simvastatin (80 mg) ⁹	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a1)				
Colesevelam	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €
Colestyramin (4 g) ⁹	66,41 €	1,77 €	4,38 €	60,26 €
Ezetimib	55,10 €	1,77 €	2,09 €	51,24 €
Simvastatin (40 mg) ⁹	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €
Simvastatin (80 mg) ⁹	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a3)				
Alirocumab (75 mg)	1.928,97 €	1,77 €	0 €	1.927,20 €
Alirocumab (150 mg)	1.928,97 €	1,77 €	0 €	1.927,20 €
Colesevelam	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €
Colestyramin (4 g) ⁹	66,41 €	1,77 €	4,38 €	60,26 €
Ezetimib	55,10 €	1,77 €	2,09 €	51,24 €
Fenofibrat ⁹	31,77 €	1,77 €	1,64 €	28,36 €
LDL-Apherese ¹⁰	-	-	-	885,07 €
	-	-	-	1294,10€
Simvastatin (40 mg) ⁹	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €
Simvastatin (80 mg) ⁹	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €

Stand Lauer-Steuer: 1. August 2018

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

¹⁰ Die Kosten für die LDL-Apherese setzen sich zusammen aus der Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (EBM-Ziffer 13620; 15,87 €) und der Sachkostenpauschale (869,20 - 1278,23 €).

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

Am 14. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Evolocumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 2018 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 13. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juli 2018 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 21. August 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Juli 2018 14. August 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken