

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre
Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre)

Vom 16. Juni 2022

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.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24

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

Der Wirkstoff Evolocumab (Repatha) wurde am 15. September 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. November 2021 hat Evolocumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. Dezember 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Evolocumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit

heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2022 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 oder bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.06.2022):

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen **im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie** zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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 Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter **von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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. Neben Evolocumab sind zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär bzw. homozygot familiär) bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Colestyramin als Anionenaustauscher und Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer zugelassen. Fibrate sind im Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren nicht ausreichend untersucht.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren vor:
- Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
Evolocumab (Jugendliche ab 12 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie: Beschluss vom 9. März 2016)
 - Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
 - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)

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

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

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

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

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

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT² eine kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Erwachsenen vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für Anionenaustauscher ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte vergleichsweise limitiert.

Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statine-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden.

Zusammenfassend wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (gemäß Patientengruppe a1 und b1), eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Kann mit einer maximal tolerierten 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, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Demzufolge wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur

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.

Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (gemäß Patientengruppe a2 und b2), jeweils die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evolocumab wie folgt bewertet:

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HAUSER-RCT vor.

Studie HAUSER-RCT

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie HAUSER-RCT untersuchte die Gabe von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen in Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer diagnostizierten heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeHF)³.

Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl im nüchternen Zustand aufweisen sowie ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening mit einem zugelassenen Statin in stabiler Dosierung, die im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes keine weitere Intensivierung erfordert, behandelt worden sein. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine fettarme Diät einhalten und konnten zusätzlich mit weiteren lipidsenkenden Wirkstoffen, wie z. B. Ezetimib, Anionenaustauschern, Omega-3-Fettsäuren oder Niacin behandelt werden, sofern diese ≥ 4 Wochen bzw. bei einer Behandlung mit Fibraten ≥ 6 Wochen vor dem LDL-C-Screening in stabiler Dosierung angewendet wurden.

Insgesamt wurden in die Studie HAUSER-RCT 158 Kinder und Jugendliche eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 (Evolocumab : Placebo) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen LDL-C-Wert zum Screening (< 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl) und Alter bei Randomisierung (< 14 Jahre und ≥ 14 Jahre).

Die Behandlung in der Studie HAUSER-RCT erfolgte über 24 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des LDL-C-Wertes bis Woche 24. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Nachfolgend konnten alle Kinder und Jugendlichen in die einarmige, offenen Extensionsstudie HAUSER-OLE wechseln und eine Behandlung mit Evolocumab erhalten.

Vorthherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis nicht sichergestellt

Die Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab in der vorliegenden Indikation bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren

³ Diagnose auf Basis genetischer Tests oder nach lokalen diagnostischen Kriterien: Simon-Broome Register Group, Dutch Lipid Clinic Network oder Make Early Diagnosis and Prevent Early Death.

Statindosis. Für Kindern ab 10 Jahren empfehlen nationale und europäische Leitlinien einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl^{4,5} bzw. ≤ 130 mg/dl⁶.

In der Studie HAUSER-RCT wurden Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die zu Studienbeginn bereits mit Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin oder Simvastatin behandelt wurden. Dabei entsprach die Dosierung dieser Statine größtenteils nicht der maximal zulässigen Dosis für Kinder und Jugendlichen mit HeFH. Zum Beispiel wurde lediglich eine Patientin bzw. ein Patient mit der maximal zulässigen Dosis Atorvastatin (80 mg) behandelt, wohingegen die Mehrheit der Patientinnen und Patienten lediglich 10 mg oder 20 mg Atorvastatin erhalten haben. Zwar erforderte die Statintherapie nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes gemäß Einschlusskriterien keine weitere Intensivierung, jedoch liegen die Gründe, weshalb eine Intensivierung der Statintherapie trotz eines mittleren LDL-C-Wertes von 184 mg/dl zu Studienbeginn nicht erforderlich oder nicht möglich war, nicht vor. Auch etwaige Kriterien, anhand derer Prüffärztinnen und Prüffärzte eine Intensivierung der Statintherapie ausgeschlossen haben, sind nicht bekannt. Die vor Studienbeginn bei den Patientinnen und Patienten eingesetzte Statintherapie kann somit nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden. In den Fachinformationen und Leitlinien wird zu den Dosierungen der Statine bei Kindern und Jugendlichen darauf hingewiesen, dass die Dosis nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit zu titrieren bzw. anzupassen ist, um die entsprechenden Zielwerte zu erreichen. Daher wird davon ausgegangen, dass die zugelassene Maximaldosis nicht zwangsläufig auch der maximal tolerierten Dosis entspricht. Allerdings ist es ohne Angabe von Gründen nicht plausibel, dass die zugelassene tägliche Maximaldosis für Kinder und Jugendliche nur in Ausnahmefällen erreicht wurde. Daher ist für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern festgelegt.

In der Studie HAUSER-RCT erhielten fast alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der lipidsenkenden Therapie ein Statin (ausgenommen eine Patientin bzw. ein Patient im Kontrollarm mit Ezetimib-Monotherapie). Darüber hinaus erhielt ein geringer Anteil der Studienpopulation zusätzlich Ezetimib (13 %), Fischöl (4 %), Phytosterol Nos (1 %) oder Colesevelam (1 %) als Bestandteil der lipidsenkenden Therapie.

Während des gesamten Studienverlaufs waren Anpassungen bzw. Optimierungen der lipidsenkenden Therapie sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm nicht vorgesehen. Vielmehr sollte die zu Studienbeginn bestehende Therapie unverändert fortgeführt werden.

⁴ Mach et al. (2019) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

⁵ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (2019), European Society of Cardiology: Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien, https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf [Zugriff: 31.01.2022]

⁶ Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2015): S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> [Zugriff: 01.02.2022]

Anpassungen der lipidsenkenden Therapie waren zwar bei klinischer Notwendigkeit gemäß Studienprotokoll möglich, wurden jedoch bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten durchgeführt. Zudem geht die Definition der klinischen Notwendigkeit aus den Studienunterlagen nicht hervor. Therapieanpassungen im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie, wie z. B. die Kombination der bestehenden lipidsenkenden Therapie mit einem zusätzlichen lipidsenkenden Wirkstoff, ein Wirkstoffwechsel oder Dosisanpassungen, waren somit in der Studie HAUSER-RCT nicht möglich. Darüber hinaus wurden die Prüffärztinnen und Prüffärzte in der Studie ab Randomisierung bis zu 12 Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation oder Beendigung der Studie u. a. gegenüber den Lipidparametern verblindet. Insbesondere der LDL-C-Wert stellt jedoch einen relevanten Lipidparameter zur Therapiesteuerung in der vorliegenden Indikation dar, sodass eine zielwertorientierte Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie HAUSER-RCT gar nicht möglich war. Die fehlende Therapieanpassung spiegelt sich ebenfalls in den Studienergebnissen zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wieder: zu Studienbeginn lagen die LDL-C-Werte im Mittel bei 184 mg/dl und diese blieben im Kontrollarm über den gesamten Studienverlauf nahezu unverändert, wobei im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe von Evolocumab eine weitere Senkung der LDL-C-Werte erreicht wurde. Die zu Studienbeginn liegenden LDL-C-Werte lagen außerhalb des Zielbereichs, sodass eine Optimierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für einen adäquaten Vergleich wäre es hingegen erforderlich gewesen, im Studienverlauf weitere Maßnahmen zur Reduktion der LDL-C-Werte im Kontrollarm zu ergreifen, wie z. B. Dosisanpassungen bzw. Dosisescalation, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkens oder auch den Wechsel auf ein anderes lipidsenkendes Regime.

Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet.

Fazit

Da zum einen in der Studie HAUSER-RCT für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war und zum anderen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe, nicht umgesetzt wurde, kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17

Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, wurden keine Daten vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoHF) im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die einarmige Studie HAUSER-OLE vor.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers ist die einarmige Studie HAUSER-OLE aufgrund des fehlenden Vergleichs jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wurden keine Daten vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Evolocumab (Repatha). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 4 Patientengruppen unterschieden:

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

zu Patientengruppe a1)

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie HAUSER-RCT vor, die die Gabe von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen in Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie untersucht.

Die Studie ist jedoch für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da zum einen für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und somit eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war. Zum anderen erhielten die Kinder und Jugendlichen im weiteren Studienverlauf trotz erhöhter LDL-C-Werte, die oberhalb des Zielbereichs lagen, keine Therapieanpassung ihrer lipidsenkenden Therapie, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

zu Patientengruppe a2)

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurden für diese Patientengruppe keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

zu Patientengruppe b1)

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Studie HAUSER-OLE vorgelegt. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers ist die einarmige Studie HAUSER-OLE aufgrund des fehlenden Vergleichs jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

zu Patientengruppe b2)

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurden für diese Patientengruppe keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde.

Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen für die Patientengruppen mit Unsicherheiten behaftet. Gemäß Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie beschränkt sich die GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatientinnen und -patienten. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko der pharmazeutische Unternehmer in die jeweilige Patientenzahl eingeschlossen hat. Bei der HeHF ergeben sich zudem Unsicherheiten u.a. aufgrund der fehlenden Beschränkung auf die zugrunde liegende Erkrankung und aufgrund der nicht angemessenen Berücksichtigung der (Nicht-)Ausschöpfung der diätetischen und medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung.

Bei der HoHF erscheint die Größenordnung der Patientenzahlen plausibel, jedoch liegen keine Daten vor, die eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den beiden Patientengruppen b1 und b2 ermöglichen.

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: 31. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/repatha-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2022).

Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab

Die Dosierung für Evolocumab beträgt gemäß Fachinformation⁷ grundsätzlich 420 mg monatlich, wobei bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren alternativ eine 14-tägige Applikation von 140 mg möglich ist. Für Patientinnen bzw. Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ab einem Alter von 10 Jahren kann die Dosis auf bis zu 420 mg alle 14 Tage erhöht werden.

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

Für die Kombination von Evolocumab mit anderen Lipidsenkern außer einem Statin bzw. zusätzlich zu einem Statin wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib, sowie der Anionenaustauscher Colestyramin dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Medikamentöse lipidsenkende Therapie

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie grundsätzlich folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Sie sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren wird beispielhaft Simvastatin für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Die empfohlene Höchstdosis für Simvastatin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren beträgt 40 mg pro Tag. Für Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt die Anfangsdosis bei 10 mg Simvastatin. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt für beide Patientengruppen (heterozygot und homozygot) auf Grundlage des Dosierungsbereichs von 10 mg – 40 mg Simvastatin.

Anionenaustauscher (Colestyramin)

Die Tagesdosis von Colestyramin für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 bzw. 17 Jahren errechnet sich durch Multiplikation des kindlichen Körpergewichts mit der Dosierung für Erwachsene (Tagesdosis für Erwachsenen: 4 g – 24 g), dividiert durch 70 kg. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße eines 10-

⁷ https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/repatha-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff 05.05.2022).

jährigen Kindes: 1,44 m, durchschnittliches Körpergewicht: 37,6 kg, eines 11-jährigen Kindes: 1,50 m und 42,1 kg, eines 17-jährigen Jugendlichen: 1,74 m und 67,0 kg) (Berechnung nach Du Bois 1916).⁸

Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib)

Abschnitt 4:2 der Fachinformation von Ezetimib gibt keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche⁹. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen¹⁰ abgestellt. Diese verweist auf 10 mg Ezetimib pro Tag.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Kinder und Jugendliche, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind gemäß Patientengruppe a2), sowie b2), ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angezeigt.

Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich bis alle 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich. Die Jahrestherapiekosten für die Durchführung der LDL-Apherese setzen sich zusammen aus einer Sachkostenpauschale (869,20 € – 1.278,23 €) und der Zusatzpauschale gemäß EBM-Katalog GOP 13620 (16,58 €).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a1)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich ¹¹	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

⁸ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁹ <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022075> (letzter Zugriff: 05.05.2022)

¹⁰ <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> (letzter Zugriff: 05.05.2022)

¹¹ Die Fachinformation von Colestyramin macht keine Angaben zum Behandlungsmodus bei Kindern und Jugendlichen. Das angegebene Intervall entspricht dem in der Fehlinformation für Erwachsene vergebenen Modus.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Patientenpopulation a2)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1
Patientenpopulation b1)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b2)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation a2)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1
Patientenpopulation b1)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b2)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1

Verbrauch:

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

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Patientenpopulation a1)					
Evolocumab	140 mg – 420 mg	140 mg – 420 mg	1 x 140 mg - 1 x 420 mg	13,0 – 26,1	26,1 x 140 mg - 13,0 x 420 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g ¹²	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation a2)					
Evolocumab	140 mg – 420 mg	140 mg – 420 mg	1 x 140 mg - 1 x 420 mg	13,0 – 26,1	26,1 x 140 mg - 13,0 x 420 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				

¹² 1 g des Granulats enthält 0,74 g Colestyramin.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL-Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend
Patientenpopulation b1)					
Evolocumab	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kind im Alter von 11 Jahren				
	2,4 g – 4,8 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 4 x 4 g	365	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b2)					
Evolocumab	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kind im Alter von 11 Jahren				
	2,4 g – 4,8 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 4 x 4 g	365	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL-Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- -tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a1)					
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation a2)					
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL-Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend
Patientenpopulation b1)					
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kind im Alter von 11 Jahren				
	2,4 g – 4,8 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 4 x 4 g	365	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- -tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation b2)					
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kind im Alter von 11 Jahren				
	2,4 g – 4,8 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 4 x 4 g	365	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL-Apherese	nicht zutreffend			26,1 – 52,1	nicht zutreffend

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Evolocumab 140 mg	6 PEN	1 433,87 €	1,77 €	78,76 €	1 353,34 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 551,68 €	1,77 €	85,33 €	1 464,58 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Colestyramin 0,74 g ¹³	400 g GSE	53,35 €	1,77 €	3,33 €	48,25 €
Colestyramin 4g ¹³	100 PSE	66,71 €	1,77 €	4,38 €	60,56 €
Ezetimib 10 mg ¹³	100 TAB	34,05 €	1,77 €	1,80 €	30,48 €
Simvastatin 10 mg ¹³	100FTA	13,96 €	1,77 €	0,21 €	11,98 €
Simvastatin 40 mg ¹³	100 FTA	21,67 €	1,77 €	0,82 €	19,08 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1.294,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Colestyramin 0,74 g ¹³	400 g GSE	53,35 €	1,77 €	3,33 €	48,25 €
Colestyramin 4 g ¹³	100 PSE	66,71 €	1,77 €	4,38 €	60,56 €
Ezetimib 10 mg ¹³	100 TAB	34,05 €	1,77 €	1,80 €	30,48 €
Simvastatin 10 mg ¹³	100FTA	13,96 €	1,77 €	0,21 €	11,98 €
Simvastatin 40 mg ¹³	100 FTA	21,67 €	1,77 €	0,82 €	19,08 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1.294,81 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, ILO = Injektionslösung, PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen, PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

¹³ Festbetrag

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 21. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Evolocumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Dezember 2021 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 30. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2022 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 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Mai 2022 31. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken