

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population (Anwendungsgebiet A)	17
Tabelle 1-9: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit Framingham-Risiko > 20% oder Sekundärprävention - FAS-Population GAUSS-2 (Anwendungsgebiet B).....	19
Tabelle 1-10: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation - FAS-Population TESLA (Anwendungsgebiet C)	22
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten (Anwendungsgebiet A).....	24
Tabelle 1-13: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten (Anwendungsgebiet B)	27
Tabelle 1-14: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten (Anwendungsgebiet C)	30
Tabelle 1-15: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten	36
Tabelle 1-16: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten mit Statintoleranz nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten	38
Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	43

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	45
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DESCARTES	Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed with placEbo Study
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full-Analysis-Set
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (Study)
GAUSS-2	Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMG-CoA	Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
LAPLACE-2	LDL-C Assessment w/ PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2
LDL-C	Low density lipoprotein-Cholesterin
LDL-R	Low density lipoprotein-Rezeptor
LLT	Lipid-lowering therapy
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RUTHERFORD-2	Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TAUSSIG	Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (Study)
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
TESLA	Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities (Study)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Hanauer Straße 1 80992 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Galin V. Michailov
Position:	Director, Head of Health Economics & Outcomes Research
Adresse:	Hanauer Straße 1, 80992 München
Telefon:	+49 89 1490961620
Fax:	+49 89 1490961611
E-Mail:	galinm@amgen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Evolocumab
Handelsname:	Repatha®
ATC-Code:	C10AX13

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Der neuartige Wirkansatz von Evolocumab führt zu einer starken und konsistenten Senkung des low density lipoprotein-Cholesterins (LDL-C). Dank Evolocumab steht vielen Hochrisikopatienten eine zusätzliche, hocheffektive Therapieoption zur Verfügung, die die Erreichung der in Therapieleitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte und die damit verbundene Reduktion des kardiovaskulären Risikos ermöglicht.

Erhöhtes LDL-C ist ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose, deren Verbesserung nachweislich zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt (siehe auch Modul 4.2.5.2).

Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) ist ein natürlicher Regulator des LDL-Rezeptors (LDL-R). Die Bindung von PCSK9 an die LDL-Ren bewirkt ihre Internalisierung und den anschließenden Abbau, wodurch weniger LDL-C aus dem Blut aufgenommen werden kann.

Evolocumab ist ein vollhumaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in der Leber spezifisch an PCSK9 bindet und dadurch die Interaktion mit den LDL-Ren inhibiert. Infolgedessen wird eine Zunahme dieser LDL-Ren an der Zelloberfläche erreicht, die zu einer deutlichen Reduktion der LDL-C-Konzentration im Plasma führt.

Statine reduzieren die hepatische Cholesterinsynthese über die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, welche mit einer Induktion der enteralen Resorption von Cholesterin einhergeht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie führen über das sterol regulatory element-binding protein zu einem dosisabhängigen Anstieg der PCSK9-Konzentration, wodurch ihre LDL-C senkende Wirkung limitiert ist. Gleichzeitig ergibt sich somit eine Synergie mit der Hemmung von PCSK9.

Ezetimib hemmt den Cholesterin-Transporter Niemann-Pick C1-like protein 1. Infolgedessen werden < 50 % des exogen über die Nahrung zugeführten, als auch des über die Galle ausgeschiedenen endogenen Cholesterins aus dem Dünndarm resorbiert.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	17.07.2015	A
Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: -allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	17.07.2015	B
Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.	17.07.2015	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen: <ul style="list-style-type: none"> - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen: <ul style="list-style-type: none"> - LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	a) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: <ul style="list-style-type: none"> - Andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen: <ul style="list-style-type: none"> - LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.	a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: <ul style="list-style-type: none"> - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen: <ul style="list-style-type: none"> - LDL Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 26.03.2015 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Evolocumab wie folgt festgelegt:

1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie:
 - a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:
 - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.
 - b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:
 - Andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-hemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.
 - c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen:
 - LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie
2. Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit HoFH in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien:
 - a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:
 - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.
 - b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen:
 - LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie

Anwendungsgebiet A fokussiert auf Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen (**1. a**). Entsprechend des finalen europäischen Anwendungsgebiets zu Evolocumab liegt eine Indikation vor, wenn mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Statine sind damit nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten ZVT „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“, da laut Anwendungsgebiet eine Therapie mit Evolocumab erst nach einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis indiziert ist und eine Eskalation der bestehenden Statin-Therapie somit nicht mehr möglich ist.

Der Niederschrift zur G-BA Beratung ist zu entnehmen, dass als „zweckmäßige Vergleichstherapie [...] bevorzugt Therapien herangezogen werden [sollten], deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“ Hierbei werden für Ezetimib der Therapiehinweis (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL) sowie der Beschluss des G-BA vom 20. Mai 2010 zur Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie durch das IQWiG als Quellen für den patientenrelevanten Nutzen von Ezetimib herangezogen. Zu den Anionenaustauschern bzw. Fibraten wurde bisher kein Beschluss durch den G-BA hinsichtlich des patientenrelevanten Nutzens erlassen.

Aus diesem Grund entscheidet sich die Amgen GmbH für die Hinzunahme von **Ezetimib** zur Erreichung der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung bei Patienten, für die Statine infrage kommen und die trotz maximal tolerierbarer Statin-Dosis ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen.

Anwendungsgebiet B bezieht sich auf Hypercholesterinämie-Patienten, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen (**1. b**). Für diese Patienten bleiben durch Ausschluss einer effektiven Statin-Dosierung nur folgende Optionen zur Lipidsenkung: Fibrate, Anionenaustauscher und Cholesterinresorptionshemmer.

Wie bereits erwähnt, wurden im Zuge der Evidenzrecherche des G-BA für das ZVT-Beratungsgespräch nur zu Ezetimib, aber nicht zu Anionenaustauschern oder Fibraten, Quellen zum patientenrelevanten Nutzen präsentiert.

Aus diesem Grund wählt die Amgen GmbH **Ezetimib** als Vertreter der ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung bei Patienten, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen.

Anwendungsgebiet C umfasst Erwachsene und Jugendliche mit HoFH im Alter von 12 Jahren und älter, die wegen der enorm hohen LDL-C-Konzentrationen, häufig bereits von Geburt an, ein sehr hohes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist davon auszugehen, dass Patienten im Versorgungsalltag eine maximal verfügbare diätetische und medikamentöse Therapie (Standardtherapie) erhalten. Aus ethischen Gründen ist damit ein Studiendesign, in welchem die bereits optimierte, aber nicht ausreichende Standardtherapie oder Teile davon einem Teil der Patienten vorenthalten wird, nicht akzeptabel. Konsequenterweise kann der Zusatznutzen von Evolocumab nur anhand des additiven Effekts zur Standardtherapie gemessen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wie dem Wortprotokoll zur mündlichen Stellungnahme von Lomitapid, in der Indikation HoFH, vom 29.04.2014 zu entnehmen ist, akzeptiert der G-BA diese Haltung. Dieses Vorgehen ist analog zu den Bewertungsverfahren zu Telaprevir, Boceprevir und Belimumab zu sehen, in welchen ebenfalls der Zusatznutzen des zu bewertenden Medikaments als Ergänzung zu einer in beiden Studienarmen enthaltenen Standardtherapie gemessen wurde. Zudem entspricht das Vorgehen dem Einsatz von Evolocumab im Therapiealltag der Patienten mit HoFH, da eine Patientengruppe, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, im Behandlungsalltag in dieser Indikation äußerst selten sein dürfte.

Aus diesem Grund definiert die Amgen GmbH die vom G-BA für HoFH-Patienten festgelegte ZVT „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ wie folgt:

Individualisierte lipidsenkende Standardtherapie (maximal verfügbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A: Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Zur Nutzenbewertung in Modulteil A wurden drei randomisierte, kontrollierte, Doppelblindstudien LAPLACE-2 (Zusatznutzendarstellung), RUTHERFORD-2 und DESCARTES (Nutzendarstellung) herangezogen. Im präsentierten Teil der LAPLACE-2-Studie wurden die Patienten zunächst auf eine maximal mögliche Statin-Dosis (Atorvastatin 80 mg qd) und im zweiten Schritt auf Evolocumab oder Ezetimib randomisiert, wodurch den Anforderungen des G-BA an die ZVT für dieses Patientenkollektiv entsprochen wurde. Es wurden ausschließlich Hochrisikopatienten in die Analysen eingeschlossen, d. h. Sekundärpräventionspatienten oder Patienten in der Primärprävention mit einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis > 20 % (Framingham-Score).

Zur Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Evolocumab wurden u. a. folgende Endpunkte herangezogen:

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn
- Responder-Analysen (Anteil der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl bzw. < 100 mg/dl)

Verringerung der Nebenwirkungen

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) / schwerwiegende UE (SUE)

In Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse der Studie LAPLACE-2 zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens und ergänzend die Ergebnisse der Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES zum Nachweis des medizinischen Nutzens für die oben genannten Endpunkte dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit Framingham-Risiko > 20 % oder Sekundärprävention – FAS-Population (Anwendungsgebiet A)

<i>LAPLACE-2 (Zusatznutzendarstellung)</i>		
Endpunkte	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis	
	MWD [95%-KI] oder RR* [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -42,23 % [-56,08 %; -28,38 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl	RR: 1,54 [1,09; 2,19]	0,003
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	RR: 1,66 [0,96; 2,87]	0,016
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 0,78 [0,44; 1,38]	0,500
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,85 [0,08; 9,01]	1,000
<i>RUTHERFORD-2 (Nutzendarstellung)</i>		
Endpunkte	Evolocumab vs. Placebo, jeweils in Kombination mit einer Standardtherapie	
	MWD [95%-KI] oder RR* [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -60,00 % [-67,82 %; -52,17 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl	ARR: -58,9 % [49,1 %; 68,8 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	ARR: -74,1 % [62,8 %; 85,4 %]	< 0,001
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,12 [0,80; 1,59]	0,548
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,46 [0,13; 1,62]	0,250
<i>DESCARTES (Nutzendarstellung)</i>		
Endpunkte	Evolocumab vs. Placebo, jeweils in Kombination mit einer Standardtherapie	
	MWD [95%-KI] oder RR* [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -54,84 % [-64,39 %; -45,30 %]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 70 mg/dl	RR: 16,48 [4,21; 64,42]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 100 mg/dl	RR: 2,78 [1,35; 5,72]	0,002
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,01[0,93; 1,09]	0,871
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,61 [0,20; 1,82]	0,514
ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se *: Wenn RR nicht berechenbar, Angabe der ARR.		

In der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer“ zeigte sich in der LAPLACE-2-Studie unter Evolocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statin-Dosis eine statistisch signifikant höhere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im direkten Vergleich zu Ezetimib. Dieses Ergebnis wurde auch von den beiden Responder-Analysen (LDL-C < 70 mg/dl und LDL-C < 100 mg/dl) bestätigt. In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ konnte kein größerer Schaden unter der Behandlung mit Evolocumab nachgewiesen werden. Die ergänzend präsentierten Studien bestätigen die intensive und konsistente Wirksamkeit sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab auf Placebo-Niveau über 52 Wochen (DESCARTES) und auch bei den heterozygot familiär Erkrankten (RUTHERFORD-2).

Es wurden konsistente Behandlungseffekte von Evolocumab über alle Subgruppen hinweg beobachtet. Weiter wurden insgesamt weniger Belege und Hinweise auf Interaktion entdeckt als durch den reinen Zufall zu erwarten wäre. Die Unterschiede in den Subgruppen werden daher als zufällig angesehen und werden bei der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht berücksichtigt.

Der Zusatznutzennachweis wurde somit im Vergleich zur ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Hinzunahme von Ezetimib, für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten, die trotz maximal möglicher Statin-Dosis ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen können, erbracht.

Anwendungsgebiet B: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und Statinunverträglichkeit

Die Nutzenbewertung für Modulteil B basiert auf der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie GAUSS-2. Auf Basis konservativer klinischer Ein- und Ausschlusskriterien wurden Patienten mit nachgewiesener Statinunverträglichkeit auf Evolocumab oder Ezetimib randomisiert, wodurch den Anforderungen des G-BA an die ZVT mit dem Design der GAUSS-2-Studie entsprochen wurde. Die GAUSS-2-Definition

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fokussierte ausschließlich auf die kausal mit einer Statintherapie assoziierten Muskelbeschwerden, ohne multikausale Beschwerden wie z. B. muskuloskelettale Schmerzen zu berücksichtigen und gilt somit als klinisch realistische Einschätzung der Statinunverträglichkeit. Es wurden ausschließlich Hochrisikopatienten in die Analysen eingeschlossen, d. h. Sekundärpräventionspatienten oder Patienten in der Primärprävention mit einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis > 20 % (Framingham-Score).

Zur Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Evolocumab wurden u. a. folgende Endpunkte herangezogen:

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn
- Responder-Analysen (Anteil der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl bzw. < 100 mg/dl)

Verringerung der Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE / schwerwiegende UE (SUE)

In Tabelle 1-9 werden die Ergebnisse der Studie GAUSS-2 zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens für die oben genannten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 1-9: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit Framingham-Risiko > 20% oder Sekundärprävention - FAS-Population GAUSS-2 (Anwendungsgebiet B)

Endpunkte	Evolocumab vs. Ezetimib	
	MWD [95%-KI] oder RR* [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -37,91 % [-42,93 %; -32,88 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 70 mg/dl	ARR: -46,7 % [-57,0 %; -36,4 %]	< 0,001
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	RR: 16,53 [4,23; 64,66]	< 0,001
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 0,92 [0,75; 1,13]	0,547
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	ARR: -4,4 % [-8,7 %; -0,2 %]	0,298

ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
*: Wenn RR nicht berechenbar, Angabe der ARR

In der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer“ konnte sowohl bei der prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes als auch bei den beiden Responder-Analysen (LDL-C < 70 mg/dl und LDL-C < 100 mg/dl) ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch hochsignifikanter Effekt gegenüber Ezetimib gezeigt werden. Hervorzuheben ist, dass kein Patient im Ezetimib-Arm den LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl erreichte.

Das Ergebnis der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in beiden Studienarmen identisch. In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ konnte kein größerer Schaden unter der Behandlung mit Evolocumab nachgewiesen werden.

Es wurden konsistente Behandlungseffekte von Evolocumab über alle Subgruppen hinweg beobachtet. Weiter wurden insgesamt weniger Belege und Hinweise auf Interaktion entdeckt als durch den reinen Zufall zu erwarten wäre. Die Unterschiede in den Subgruppen werden daher als zufällig angesehen und werden bei der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht berücksichtigt.

Der Zusatznutzennachweis wurde somit im Vergleich zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten, für die eine effektive Statin-Dosierung aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen oder Kontraindikation nicht infrage kommt, erbracht.

Anwendungsgebiet C: Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Die Nutzenbewertung für Modulteil C basiert auf der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie TESLA.

Der präsentierte Vergleich Evolocumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie ist aus den folgenden Gründen als geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens zu bewerten:

Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist davon auszugehen, dass die medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft wurden. Ein Vergleich gegen eine andere Ergänzungstherapie ist aus ethischen Gründen nicht möglich, da diese aus der bereits bestehenden Standardtherapie herausgenommen werden müsste. Daher kann der Zusatznutzen von Evolocumab nur über den additiven Effekt im Vergleich zur Standardtherapie beurteilt werden. In der TESLA-Studie erhielten alle Patienten als individualisierte Standardtherapie Statine und 91,8 % zusätzlich Ezetimib. Diese individualisierte Standardtherapie kann demnach als maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie definiert werden. Die HoFH-Patienten wurden zusätzlich zur Standardtherapie auf Evolocumab oder Placebo randomisiert. Demnach wird der vom G-BA festgelegten ZVT „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ entsprochen.

Zur Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Evolocumab wurden u. a. folgende Endpunkte herangezogen:

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn

Verringerung der Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE / schwerwiegende UE (SUE)

In Tabelle 1-10 werden die Ergebnisse der Studie TESLA zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens für die oben genannten Endpunkte dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation - FAS-Population TESLA (Anwendungsgebiet C)

Endpunkte	Evolocumab als Ergänzung vs. Standardtherapie*	
	MWD [95%-KI] oder RR [95%-KI]	p-Wert
Prozentuale Veränderung von LDL-C im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -30,93 % [-43,86 %; -18,00 %]	< 0,001
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 0,58 [0,32; 1,05]	0,127
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	Nicht zutreffend / nicht aufgetreten	-

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
 *: maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie

In der Endpunktkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer“ zeigte sich unter Evolocumab als Ergänzungstherapie nach 12 Wochen Behandlung im direkten Vergleich zu Patienten unter einer individualisierten Standardtherapie eine statistisch signifikant höhere Senkung des LDL-C-Wertes. Responder-Analysen waren nicht durchführbar, da das Therapieansprechen bei homozygoten Patienten aufgrund der verschiedenen genetischen Mutationen sehr heterogen ausfällt und der LDL-C-Wert zu Studienbeginn (im Mittel 350 mg/dl) so hoch war, dass keine „Responder“ nach den gültigen Leitlinien-Zielwerten zu erwarten sind. Gerade dieser Umstand macht aber die Bedeutung dieser neuartigen Therapie und den Zusatznutzen der damit verbundenen zusätzlichen LDL-C-Senkung deutlich. In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ wurde weder bei dem Endpunkt „Gesamtrate UE“ noch bei dem Endpunkt „Gesamtrate SUE“ ein signifikanter Unterschied zwischen Evolocumab als Ergänzung und der Standardtherapie beobachtet.

Es wurden konsistente Behandlungseffekte von Evolocumab über alle Subgruppen hinweg beobachtet. Weiter wurden insgesamt weniger Belege und Hinweise auf Interaktion entdeckt als durch den reinen Zufall zu erwarten wäre. Die Unterschiede in den Subgruppen werden daher als zufällig angesehen und werden bei der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht berücksichtigt.

Der Zusatznutzennachweis wurde somit im Vergleich zur ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung für HoFH-Patienten erbracht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Ja
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	Ja
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A: Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Mit der LAPLACE-2-Studie liegt ein direkter Vergleich zwischen Evolocumab und der ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis, bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase III Studie mit randomisierter Statin-Basistherapie. Nach der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie der Evidenzstufe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ib. Eine Verzerrung lag lediglich auf Endpunktebene für die Responder-Analyse LDL-C < 100 mg/dl, aufgrund kleiner Fallzahlen vor.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens anhand der Studie LAPLACE-2 erfolgt in Anlehnung an die AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde die Kategorisierung aus der Verfahrensordnung des G-BA verwendet. In Tabelle 1-12 werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für die wichtigsten im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die 140 mg q2w und 420 mg qm Dosierung kombiniert dargestellt, da sie klinisch äquivalent sind.

Tabelle 1-12: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten (Anwendungsgebiet A)

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis
Veränderung des LDL-C-Wertes		
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Statistisch signifikant höhere prozentuale Reduktion: MWD: -42,23 % [-56,08 %; -28,38 %] p-Wert < 0,001.	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der IQWiG-Methodik bezogen auf die Effekte bei einem Wirksamkeitsendpunkt, der die Kriterien der Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) erfüllt, wäre mit gering einzustufen. Aufgrund der aktuell noch ausstehenden Ergebnisse der FOURIER-Studie wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht.
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 70 mg/dl	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,54 [1,09; 2,19] p-Wert = 0,003 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Die Ergebnissicherheit ergibt sich aus dem signifikanten und konsistenten Ergebnis des direkten Vergleichs.
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 100 mg/dl	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,66 [0,96; 2,87] p-Wert = 0,016 OR: 4,80 [1,16; 19,92] ARR: 32,8 % [3,2 %; 62,3 %].	
UE		
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,78 [0,44; 1,38] p-Wert = 0,500 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer maximal möglichen Statin-Dosis
SUE		
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,85 [0,08; 9,01] p-Wert = 1,000 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
ARR: Absolute Risikoreduktion; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse		

Der evidente therapeutische Bedarf im betrachteten Hochrisikosegment liegt in der unzureichenden Kontrolle eines der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren LDL-C und dem damit verbundenen hohen residualen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nicht nur weltweit, sondern auch in Europa und insbesondere in Deutschland die Todesursache Nummer 1. Alleine im Jahr 2013 konnten laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes ca. 40 % aller Todesfälle in Deutschland auf eine atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Ursache zurückgeführt werden. Insgesamt sind 2013 in Deutschland 354.493 Menschen an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung verstorben, wobei pro Tag in Deutschland allein 300 Menschen an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall sterben. Das residuale Risiko nimmt dabei, insbesondere im Sekundärpräventionskollektiv, mit der Anzahl an zusätzlichen kardiovaskulären Diagnosen enorm zu. Das kardiovaskuläre Risiko erhöht sich bei zwei Begleitdiagnosen bereits um den Faktor 1,83, während es bei > 4 Begleitdiagnosen sogar um das 3,51-fache im Vergleich zu einer Begleitdiagnose ansteigt. Vor allem bei diesen Höchstrisikopatienten sollte das therapeutische Ziel immer sein, die LDL-C-Konzentration in den empfohlenen Zielwertbereich zu bringen. Häufig sind alle verfügbaren medikamentösen Optionen bereits ausgeschöpft, wodurch nur noch die invasive LDL-C-Apherese bleibt, um unkontrollierbare LDL-C-Werte zu korrigieren. Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit der LDL-Apherese und dem arbeitsintensiven und häufig nicht erfolgreichen Genehmigungsprozess – für Arzt und Patient – wird nur ein geringer Anteil der infrage kommenden Patienten tatsächlich mit dieser Methode behandelt. Des Weiteren stellt die Apherese eine invasive Prozedur dar, die für den Patienten sowohl physisch als auch psychisch eine Belastung darstellt.

Der dringende therapeutische Bedarf für eine medikamentöse Therapie, die in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis zu einer bisher nicht erreichten LDL-C-Senkung führt und Patienten vor der wöchentlichen, invasiven LDL-Apheresebehandlung bewahrt, ist daher klar gegeben.

Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer

Für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes konnte in der Studie LAPLACE-2 eine statistisch signifikante und patientenrelevante, stärkere LDL-C-Senkung im Vergleich zu Ezetimib über 12 Wochen gezeigt werden. Die Mittelwertdifferenz betrug für die prozentuale Veränderung von LDL-C im Vergleich zu Studienbeginn -42,23 % (95-% KI [56,08 %; 28,38 %]). Unter Evolocumab konnte ein größerer Anteil an Patienten den Zielwert von LDL-C < 70 mg/dl (RR: 1,54, 95 %-KI [1,09; 2,19]) erreichen. Beim Endpunkt Zielwerterreichung von LDL-C < 100 mg/dl konnte die Richtung des Effekts statistisch abgesichert werden. Das relative Risiko lag bei 1,66 und verfehlte das gesetzte Signifikanzniveau marginal (95 %-KI [0,96; 2,87]). Die Ergebnisse gemessen an der Odds Ratio und der absoluten Risikoreduktion waren jedoch signifikant besser unter Evolocumab als unter Ezetimib (OR: 4,80, 95 %-KI [1,16; 19,92]; ARR: 32,8 %, 95 %-KI [3,2 %; 62,3 %]). Die reduzierte Stichprobengröße - Patienten mit LDL-C Werten von < 100 mg/dl zu Studienbeginn wurden aus der Analyse ausgeschlossen - und die damit fehlende statistische Power erklären die fehlende Signifikanz bei dieser Analyse. Die Ergebnisse der Responder-Analyse mit dem konservativeren Zielwert von LDL-C < 70 mg/dl legt jedoch nahe, dass sich ein Zusatznutzen auch gegenüber der Patientenpopulation der Analyse mit dem Zielwert von LDL-C < 100 mg/dl ableiten lässt. Des Weiteren waren die Ergebnisse der Framingham-Analysen (kardiovaskuläres Risiko > 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre) konsistent mit denen der gesamten Studienpopulation.

Verringerung der Nebenwirkungen

Insgesamt zeigte sich für keinen Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten unter einer Evolocumab- und Patienten unter einer Ezetimib-Behandlung. Es lässt sich damit kein Hinweis auf einen größeren Schaden von Evolocumab im Vergleich zur ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung ableiten.

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Evolocumab ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im Verhältnis zur ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung auf Basis der Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“. Die ausreichende Größe und die methodischen Güte der LAPLACE-2-Studie führen bzgl. der Ergebnissicherheit zu einem **Hinweis** auf einen Zusatznutzen.

Gesamte Zielpopulation für die ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung:**Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Lipidapherese kann derzeit nicht mit den geforderten direkt vergleichenden RCT-Daten erbracht werden. Basierend auf den bereits vorliegenden Daten zu Evolocumab kann allerdings eine konsistentere Wirksamkeit und eine Vermeidung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der mit der Apherese-Behandlung einhergehenden physischen und psychischen Belastung als gegeben betrachtet werden.

Anwendungsgebiet B: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und Statinunverträglichkeit

Durch die Studie GAUSS-2 liegt ein direkter Vergleich zwischen Evolocumab und der ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert durch Ezetimib, bei Patienten vor, für die Statine aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen oder Kontraindikation nicht infrage kommen (Statinunverträglichkeit). Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Phase III Studie, die nach der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib zuzuordnen ist.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Anlehnung an die AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde die Kategorisierung aus der Verfahrensordnung des G-BA verwendet. In Tabelle 1-13 werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für die wichtigsten im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die 140 mg q2w und 420 mg qm Dosierung kombiniert dargestellt, da sie klinisch äquivalent sind.

Tabelle 1-13: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib
Veränderung des LDL-C-Wertes		
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Statistisch signifikant höhere prozentuale Reduktion: MWD: -37,91 % [-42,93 %; -32,88 %], p-Wert < 0,001.	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der IQWiG-Methodik bezogen auf die Effekte bei einem Wirksamkeitsendpunkt, der die Kriterien der Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) erfüllt, wäre mit beträchtlich einzustufen. Aufgrund der aktuell noch ausstehenden Ergebnisse der FOURIER-Studie wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht.
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerverreichung < 70 mg/dl	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: ARR: 46,7 % [36,4 %; 57,0 %], p-Wert < 0,001 OR und RR sind nicht berechenbar. Kein Patient unter Ezetimib erreichte den LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl.	Die Ergebnissicherheit ergibt sich aus dem stark

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Evolocumab vs. Ezetimib	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab vs. Ezetimib
Responder-Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung < 100 mg/dl	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 16,53 [4,23; 64,66] p-Wert < 0,001 OR und ARR sind konsistent zum RR.	ausgeprägten, deutlich statistisch signifikanten und konsistenten Ergebnis des direkten Vergleichs.
UE		
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,92 [0,75; 1,13] p-Wert = 0,547 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
SUE		
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: ARR: 4,4 % [0,2 %; 8,7 %], p-Wert = 0,298 OR und RR sind nicht berechenbar.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
ARR: Absolute Risikoreduktion; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse		

Patienten mit einer nachgewiesenen Intoleranz oder sogar Kontraindikation gegenüber Statinen fehlt die potenteste Therapieoption zur adäquaten Senkung der LDL-C-Konzentration und damit einhergehend des kardiovaskulären Risikos. Ihnen stehen lediglich lipidsenkende Therapien wie Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate zur Verfügung. Die im Zuge der G-BA Beratung durchgeführte Evidenz-Recherche durch den G-BA zeigte, dass bisher keine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der Anionenaustauscher oder Fibrate erfolgt ist. Zusätzlich ist der Einsatz dieser Medikamente in Deutschland sehr limitiert, weshalb sie keine wirkliche Behandlungsalternative für dieses Hochrisikopatientenkollektiv darstellen.

Das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten nimmt mit zusätzlichen Begleitdiagnosen stark zu. Wie oben bereits beschrieben, tragen somit insbesondere Sekundärpräventionspatienten mit einer oder mehreren Begleitdiagnosen ein enorm hohes residuales kardiovaskuläres Risiko. Dieser dringende Bedarf dieses Patientenkollektivs wurde seitens des G-BA bereits erkannt und im Zuge des Therapiehinweises zu Ezetimib in Form eines offiziellen Beschlusses dokumentiert. Demzufolge ist die Erstattung von Ezetimib insbesondere auf Patientengruppen mit hohem kardiovaskulären Risiko **und** Statinunverträglichkeit/Kontraindikation beschränkt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen).“

Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer

Für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes konnte in allen drei Auswertungen unter Evolocumab über 12 Wochen eine statistisch signifikante, patientenrelevante LDL-C-Senkung hohen Ausmaßes im Vergleich zu Ezetimib gezeigt werden. Die Mittelwertdifferenz betrug für die prozentuale Veränderung von LDL-C im Vergleich zu Studienbeginn -37,91 % (95-% KI [-42,93 %; -32,88 %], p-Wert < 0,001). Die Senkung war so hoch, dass ein erheblich größerer Anteil der Patienten die Zielwerte von LDL-C < 100 mg/dl (RR: 16,53 95 %-KI [4,23; 64,66]) und < 70 mg/dl (ARR 46,7 % 95 %-KI [36,4 %; 57,0 %]) erreichen konnten.

Hervorzuheben ist, dass unter Ezetimib-Behandlung **kein** einziger Patient den Zielwert von LDL-C < 70 mg/dl erreichte.

Verringerung der Nebenwirkungen

Insgesamt zeigte sich für keinen Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten unter Evolocumab und Patienten unter Ezetimib-Behandlung. Es lässt sich kein Hinweis auf einen größeren Schaden von Evolocumab im Vergleich zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, definiert als Ezetimib, ableiten.

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Evolocumab ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im Verhältnis zur ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung auf Basis der Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“. Aufgrund der ausreichenden Größe und der methodischen Güte der GAUSS-2-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Hinweis** anzusehen.

Gesamte Zielpopulation für die ZVT andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Lipidapherese kann derzeit nicht mit den geforderten direkt vergleichenden RCT-Daten erbracht werden. Basierend auf den bereits vorliegenden Daten zu Evolocumab kann allerdings eine konsistentere Wirksamkeit und eine Vermeidung der mit der Apherese-Behandlung einhergehenden physischen und psychischen Belastung als gegeben betrachtet werden.

Anwendungsgebiet C: Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab als Ergänzung einer maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie (individualisierten Standardtherapie) bei Patienten mit HoFH steht die direkt vergleichende Studie TESLA zur Verfügung. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie bei erwachsenen und adoleszenten Patienten ab dem 12. Lebensjahr mit HoFH, bei denen eine lipidsenkende Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht ausreicht.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Anlehnung an die AM-NutzenV. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde die Kategorisierung aus der Verfahrensordnung des G-BA verwendet. In Tabelle 1-14 werden die Ergebnisse zum vorliegenden Zusatznutzen für die wichtigsten im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 1-14: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten (Anwendungsgebiet C)

Endpunkt	Evolocumab als Ergänzung vs. Standardtherapie*	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab als Ergänzung vs. Standardtherapie*
Veränderung des LDL-C-Wertes		
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	Statistisch signifikant höhere prozentuale Reduktion: MWD: -30,93 % [-43,86 %; -18,00 %], p-Wert < 0,001.	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der IQWiG-Methodik bezogen auf die Effekte bei einem Wirksamkeitsendpunkt, der die Kriterien der Verringerung von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) erfüllt, wäre mit gering einzustufen. Aufgrund der aktuell noch ausstehenden Ergebnisse der FOURIER-Studie wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht. Die Ergebnissicherheit ergibt sich aus dem stark ausgeprägten, deutlich statistisch signifikanten und konsistenten Ergebnis des direkten Vergleichs.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Evolocumab als Ergänzung vs. Standardtherapie*	Ausmaß des Zusatznutzens für Evolocumab als Ergänzung vs. Standardtherapie*
UE		
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,58 [0,32; 1,05] p-Wert = 0,127 OR und ARR sind konsistent zum RR.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
SUE		
Gesamtrate SUE (Anteil Patienten mit mindestens einem SUE)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR, OR und ARR sind nicht berechenbar, da in keinem Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten sind.	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden.
ARR: Absolute Risikoreduktion; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse *: maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie		

HoFH-Patienten sind trotz einer aktuell verfügbaren maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie in nahezu allen Fällen nicht zufriedenstellend therapiert. Als einzige weitere Behandlungsoption steht die LDL-Apherese zur Absenkung der LDL-C-Konzentration zur Verfügung. Eine LDL-Apherese ist jedoch nicht flächendeckend verfügbar und darüber hinaus mit hohem personellem und finanziellem Aufwand verbunden.

Alle Patienten in der TESLA-Studie erhielten zu Studienbeginn eine individuelle lipidsenkende Therapie, wobei 100 % der Patienten ein Statin und 91,8 % zusätzlich Ezetimib erhielten. Aufgrund der Schwere der Erkrankung kann davon ausgegangen werden, dass diese im Versorgungsalltag der maximal verfügbaren diätetischen und medikamentösen Therapie bei Patienten mit HoFH entspricht. Aus ethischen Gründen ist ein anderes Studiendesign, in welchem die bereits optimierte, aber nicht ausreichende Standardtherapie oder Teile davon einem Teil der Patienten vorenthalten wird, nicht akzeptabel. Konsequenterweise kann der Zusatznutzen, den Evolocumab diesen Patienten bietet, nur anhand des additiven Effekts von Evolocumab zur Standardtherapie gemessen werden.

Das Erreichen der therapeutischen Ziele wurde für Evolocumab in der TESLA-Studie nicht geprüft, da bei Patienten mit HoFH, Responder-Analysen mit LDL-C Zielwerten von < 100 mg/dl oder < 70 mg/dl nicht zielführend sind. Gründe dafür sind: In der Aktivität des LDL-R unterscheiden sich Patienten mit HoFH erheblich von anderen Patienten für die eine LDL-C Senkung indiziert ist. HoFH-Patienten mit fehlender Aktivität (LDL-R-negative, < 2 % Restaktivität) haben gegenüber Patienten mit fehlerhaftem LDL-R (LDL-R-defective, 2 - 25 % Restaktivität) höhere LDL-C-Werte und eine schlechtere klinische Prognose. Das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausmaß der Aktivität des LDL-R korreliert invers mit den LDL-C-Werten und folglich mit dem kardiovaskulären Risiko. Aufgrund verschiedener Statusvarianten der LDL-R-Mutationen ist nicht mit einem einheitlichen Ansprechen der Patienten bezüglich der LDL-C-Reduktion zu rechnen. Eine Betrachtung von Responder-Analysen im Rahmen der TESLA-Studie ist daher nicht sinnvoll. Des Weiteren sind die LDL-C-Ausgangslevel mit einem durchschnittlichen Wert von ca. 350 mg/dl so hoch, dass die Zielwerte in der Praxis nicht erreicht werden können. In der deutschen Leitlinie wird für Patienten mit monogener familiärer Hyperlipidämie, unter die auch die HoFH zählt, daher auch die LDL-C-Senkung um 30 - 40 % explizit als Ziel genannt. Als Zusatznutzen wird daher eine Senkung um 30 - 40 % oder alternativ jede mögliche weitere Senkung von LDL-C gewertet, die durch die bis dato maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie nicht erreicht werden kann. Demzufolge ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit HoFH die Größenordnung der absoluten LDL-C-Reduktion.

Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer

Für den Endpunkt Veränderung des LDL-C-Wertes konnte unter Evolocumab über 12 Wochen eine signifikante, patientenrelevante LDL-C-Senkung im Vergleich zur individuellen Standardtherapie gezeigt werden. Die Mittelwertdifferenz betrug für die prozentuale Veränderung des LDL-C im Vergleich zu Studienbeginn -30,93 % (95-% KI [-43,86 %; -18,00 %], p-Wert < 0,001). Dies entspricht einer in den Leitlinien als Ziel vorgegebenen Senkung von 30 - 40 % noch **zusätzlich** zur schon erreichten Senkung durch die Standardtherapie (d. h. Statine ± Ezetimib).

Verringerung der Nebenwirkungen

Insgesamt zeigte sich für keinen Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten unter Evolocumab und Patienten unter alleiniger Behandlung mit maximaler verfügbarer Standardtherapie. Es lässt sich kein Hinweis auf einen größeren Schaden von Evolocumab im Vergleich zur ZVT maximal verfügbare medikamentöse und diätetische Therapie ableiten.

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Evolocumab ein Hinweis auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im Verhältnis zur maximal verfügbaren medikamentösen und diätetischen Therapie (individuelle Standardtherapie) auf Basis der Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“. Aufgrund der methodischen Güte der TESLA Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Hinweis** anzusehen.

Ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Lipidapherese ist aufgrund der bereits oben erwähnten Besonderheiten dieser kleinen Population nicht durchführbar und zielführend. Evolocumab stellt hier eine zusätzliche Therapieoption dar, welche zusammen mit allen anderen verfügbaren Therapieoptionen (einschließlich der LDL-Apherese) zu einer Normalisierung der enorm hohen LDL-Spiegel führt.

Gesamte Zielpopulation:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A: Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Laut Fachinformation ist Evolocumab zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis das LDL-C-Ziel nicht erreichen (Zielpopulation).

Dieser Vorgabe folgend, wurde die Zielpopulation anhand folgender Kriterien ermittelt:

- Patienten mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis (\geq Simvastatin 40 mg qd oder äquivalente Dosis anderer Statine), und
- Patienten mit Statin-Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (Ezetimib, Anionenaustauscher oder Fibrate), und
- fehlende LDL-C-Zielwerterreichung ($\text{LDL-C} \geq 100 \text{ mg/dl}$).

Eine konservativere Definition der maximal tolerierbaren Statin-Dosis, z. B. maximal verfügbare Dosis des jeweiligen Statins, die häufig mit erhöhter Prävalenz an schweren Nebenwirkungen assoziiert ist, würde zu einer Reduktion der dargestellten Zielpopulation führen.

Die skizzierte Zielpopulation umfasst ebenso Patienten, die bereits (zusätzlich) mit Apherese behandelt werden sowie Patienten, die für eine Apheresebehandlung infrage kommen.

Anwendungsgebiet B: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und Statinunverträglichkeit

Laut Fachinformation ist Evolocumab zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie:

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist (Zielpopulation).

Dieser Vorgabe folgend, wurde die Zielpopulation anhand folgender Kriterien ermittelt:

- Patienten die Ezetimib, Fibrate oder Anionenaustauscher als Monotherapie erhalten, und
- Patienten mit einer Kombinationstherapie aus niedrigdosiertem Statin und Ezetimib, und
- 4 % der Patienten mit einer niedrigen Statin-Dosis*, und
- fehlende LDL-C-Zielwerterreichung ($\text{LDL-C} \geq 100 \text{ mg/dl}$).

*Anteil von 4 % an allen deutschen Patienten, die ein niedrigdosiertes Statin erhalten (Amgen Inc. Umfrage, Modul 3.2 B)

Die skizzierte Zielpopulation umfasst ebenso Patienten, die bereits (zusätzlich) mit Apherese behandelt werden sowie Patienten, die für eine Apheresebehandlung infrage kommen.

Anwendungsgebiet C: Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Laut Fachinformation ist Evolocumab zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit HoFH in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.

Dieser Vorgabe folgend, resultiert die Zielpopulation aus Patienten mit einer bestätigten HoFH und einem Alter ≥ 12 Jahren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A: Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Statine sind nach wie vor der Goldstandard der Behandlung von Hypercholesterinämie und Dyslipidämie in Deutschland. Allerdings reicht eine Monotherapie mit der maximal tolerierbaren Dosierung zur Erreichung der empfohlenen LDL-C-Zielwerte häufig nicht aus. Selbst das potenteste Statin in der höchsten Dosierung erzielt im Durchschnitt eine LDL-C-Reduktion von maximal ca. 60 %. Andere verfügbare Lipidsenker können zusätzlich zu Statinen nur eine sehr limitierte zusätzliche LDL-C-Senkung (bis ca. 20 %) erzielen. Damit können sehr viele Hochrisikopatienten, insbesondere Sekundärpräventionspatienten, ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Unkontrollierte LDL-C-Werte in Kombination mit vorliegenden kardiovaskulären Begleitdiagnosen führen zu einer zusätzlichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (siehe auch Modul 3.2 A und B), weshalb insbesondere diese Patienten (weitere) gravierende kardiovaskuläre Ereignisse fürchten müssen (siehe Tabelle 1-15).

Tabelle 1-15: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten

	≥ 100 mg/dl LDL-C*	≥ 130 mg/dl LDL-C*	≥ 160 mg/dl LDL-C*	≥ 190 mg/dl LDL-C*
KVK	189.419	93.952	45.056	18.184
KVK⁺				
KVK + 1 Begleitdiagnose	270.257	114.672	44.789	17.144
KVK + 2 Begleitdiagnosen	158.877	61.898	22.644	7.268
KVK + 3 Begleitdiagnosen	71.197	25.112	8.679	2.516
KVK + 4 Begleitdiagnosen	23.115	8.044	2.793	559
KVK + > 4 Begleitdiagnosen	9.656	3.433	499	93

KVK: Kardiovaskuläre Krankheit
KVK⁺: mind. 2 Risikofaktoren aus T1DM, T2DM, Angina pectoris, Myokardinfarkt, KHK, TIA, Schlaganfall, pAVK, Atherosklerose, chronische Niereninsuffizienz.
*: Patienten mit intensiver lipidsenkende Therapie (Simvastatin ≥ 40 mg/dl oder äquivalente Dosis anderer Statine oder Kombinationstherapie aus mind. zwei Lipidsenkern).

Durch eine Kombination aus Evolocumab und einem Statin kann eine synergistische Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden, da beide Wirkstoffe die LDL-C-Konzentration über unterschiedliche Mechanismen beeinflussen. So konnte Evolocumab die LDL-C-Konzentration zusätzlich zu Statinen signifikant um 55 - 75 % senken. Patienten, die aktuell eine Apherese erhalten bzw. für eine Apherese infrage kommen, würden von einer Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Evolocumab profitieren, da somit auf diese invasive, physisch und psychisch belastende Prozedur für die Patienten in der Regel verzichtet werden kann (siehe Modul 3.2 A).

In einer Modellrechnung mit Daten aus einer großen deutschen Kohorte mit Sekundärpräventionspatienten konnte der Stellenwert von Evolocumab beispielhaft an einer Population von 10.000 Patienten ermittelt werden. Die Analyse ergab, dass mit Hilfe von Evolocumab:

- 26 % der kardiovaskulären Todesfälle
- 45 % der Herzinfarkte und
- 50 % der Schlaganfälle

innerhalb eines Jahres verhindert werden könnten.

Evolocumab stellt damit eine essentielle Therapieoption dar, um das residuale kardiovaskuläre Risiko der Patienten zu senken.

Anwendungsgebiet B: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und Statinunverträglichkeit

Patienten mit einer nachgewiesenen Statinunverträglichkeit haben im Gegensatz zu anderen Hochrisikopatienten nur sehr eingeschränkte Möglichkeiten zur adäquaten LDL-C-Senkung. Aufgrund der limitierten Therapiealternativen ist das Risiko für (weitere) kardiovaskuläre Ereignisse zusätzlich erhöht.

Auf Basis von Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) wurde im Zuge des Evolocumab-Studienprogramms die GAUSS-2-Studie durchgeführt, die zur Zulassung bei diesen Patienten geführt hat. Die in dieser Studie angewandte konservative Definition einer Statinunverträglichkeit steht in Einklang mit Konsensusstatements medizinischer Fachgesellschaften und der Meinung von 60 erfahrenen deutschen Ärzten, die an einer Umfrage zur Statinunverträglichkeit im Praxisalltag in Deutschland teilgenommen haben.

Den deutschen Ärzten ist es somit möglich ihre statinintoleranten Patienten anhand dieser konservativen klinischen Kriterien zu identifizieren und entsprechend zu behandeln.

Die in Deutschland infrage kommenden Patienten mit Statinunverträglichkeit wurden nach den derzeitig verordneten Therapien identifiziert und aufgrund der repräsentativen Stichprobe auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet. Zusätzlich wurde für die Risikoselektion die Anzahl an Begleitdiagnosen innerhalb dieser Gruppe ermittelt und in der nachfolgenden Tabelle 1-16 dargestellt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten mit Statintoleranz nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten

	≥ 100mg/dl LDL-C*	≥ 130 mg/dl LDL-C*	≥ 160 mg/dl LDL-C*	≥ 190 mg/dl LDL-C*
KVK	45.521	23.363	10.204	3.690
KVK⁺				
KVK + 1 Begleitdiagnose	52.431	22.441	7.869	2.316
KVK + 2 Begleitdiagnosen	30.611	11.936	4.236	1.374
KVK + 3 Begleitdiagnosen	12.162	4.688	1.657	395
KVK + 4 Begleitdiagnosen	4.010	1.864	621	113
KVK + > 4 Begleitdiagnosen	1.092	433	56	38

KVK: Kardiovaskuläre Krankheit
KVK⁺: mind. 2 Risikofaktoren aus T1DM, T2DM, Angina pectoris, Myokardinfarkt, KHK, TIA, Schlaganfall, pAVK, Atherosklerose, chronische Niereninsuffizienz.
*: Patienten mit lipidsenkender Therapie in der Monotherapie (Ezetimib oder andere Lipidsenker) und ggf. niedrigdosiertes Statin.

Im Zuge des Beschlusses zum Therapiehinweis zu Ezetimib hat der G-BA die Dringlichkeit der Behandlung statinintoleranter Hochrisikopatienten erkannt und die Erstattung für diese als wirtschaftlich deklariert.

Insbesondere bei den betrachteten Sekundärpräventionspatienten mit Begleitdiagnosen und damit zusätzlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko, die aufgrund einer Statinunverträglichkeit auf Ezetimib angewiesen sind und trotzdem ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, stellt Evolocumab eine unabdingbare Behandlungsoption zur Reduktion der LDL-C-Werte und des kardiovaskulären Risikos dar. All diese wichtigen Aspekte machen den Stellenwert und die Notwendigkeit einer sofortigen Verfügbarkeit dieser neuen Therapie für dieses Patientenkollektiv deutlich. Patienten, die aktuell eine Apherese erhalten bzw. für eine Apherese infrage kommen, würden von einer Therapie mit Evolocumab profitieren, da somit auf diese invasive, physisch und psychisch belastende Prozedur für die Patienten in der Regel verzichtet werden kann (siehe Modul 3.2 A).

Anwendungsgebiet C: Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Die HoFH ist eine erblich bedingte Lipidstoffwechselstörung mit sehr hohem therapeutischem Bedarf. Lebensstilmodifikation und eine maximal tolerierbare medikamentöse Therapie sind die wesentlichen Behandlungsmaßnahmen dieser Erkrankung. Eine ausreichende LDL-C-Reduktion gelingt mit Statinen in Monotherapie kaum, da die LDL-C-Werte bei Patienten mit HoFH oft sehr hoch sind (> 300 mg/dl). Eine Kombination aus hochdosierten Statinen mit anderen Lipidsenkern hat nur einen moderaten zusätzlichen Effekt auf die LDL-C-Werte. Die Lipidapherese ist insbesondere bei HoFH-Patienten, die auf diätetische und medikamentöse Therapien nicht ansprechen, zur raschen Absenkung der LDL-C-Konzentration als „ultima ratio“ indiziert. Allerdings ist die LDL-Apherese nicht flächendeckend verfügbar und mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einem hohen personellen und finanziellen Aufwand verbunden. Sie bedeutet zudem eine große Belastung für Betroffene mit wöchentlichen / zwei-wöchentlichen Behandlungen von zum Teil mehr als drei Stunden Dauer. Daher wird eine neue Therapieoption benötigt, die es Patienten mit HoFH ermöglicht, ihre LDL-C-Werte soweit wie nur möglich zu reduzieren.

Evolocumab ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der PCSK9-Inhibitoren und weist in diesem Patientenkollektiv ein hohes Potenzial zur Senkung der LDL-C-Werte auf. So konnte Evolocumab die LDL-C-Konzentration bei HoFH-Patienten um ca. 31 % im Vergleich zu Placebo senken. Diese Reduktion der LDL-C-Werte erfolgte zusätzlich zur vorhandenen individualisierten Standardtherapie. Auch im Vergleich zur Lipidapherese zeigt sich das große Potenzial von Evolocumab. So konnten die LDL-C-Spiegel bei Apheresepatienten um zusätzlich 15 – 25 % gesenkt werden. Damit beweist Evolocumab seine klinische Relevanz, insbesondere bei Patienten mit HoFH.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-17 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	826.011 95 %-KI [824.694; 827.328]
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	198.257 95 %-KI [197435; 199083]
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.	76 95 %-KI [61; 95]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung; KI: Konfidenzintervall.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-18 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Erwachsene kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, die aber noch nicht maximal tolerierbar medikamentös und diätetisch behandelt werden.	nicht quantifizierbar nicht belegt	826.011 Max. LLT: - 784.149 Apherese: - 77.862
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist, die aber noch nicht maximal tolerierbar medikamentös und diätetisch behandelt werden.	nicht quantifizierbar nicht belegt	198.257 Max. LLT: - 179.501 Apherese: - 18.756
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer 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.	nicht quantifizierbar	76
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	8.930,65€	7.376.817.890,52 €
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	8.930,65€	1.770.564.537,91 €
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.	12.365,52 € bis 26.791,96 €	939.779,52 € bis 2.036.188,96 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
9.148.322.207,95 € - 9.149.418.617,39 €

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Erwachsene kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, die aber noch nicht maximal tolerierbar medikamentös und diätetisch behandelt werden.	8.930,65€	6.681.456.866,85 €
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist, die aber noch nicht maximal tolerierbar medikamentös und diätetisch behandelt werden.	8.930,65€	1.603.060.605,65 €
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.	Erwachsene und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.	12.365,52 € bis 26.791,96 €	939.779,52 € bis 2.036.188,96 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-22 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-21.

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
8.285.457.252,02 € - 8.286.553.661,46€

Die hier präsentierten Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – ist ein gefordertes, theoretisches Konstrukt, welches eine starke Überschätzung der realistisch anfallenden Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Evolocumab zu Lasten der GKV darstellt. Wie im Abschnitt 3.3.6 abgebildet, werden die realistischen Patientenzahlen und die damit einhergehenden Gesamtjahrestherapiekosten deutlich niedriger ausfallen.

Geben Sie in Tabelle 1-23 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	a) Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (max.LLT)* b) LDL-Apherese	Erwachsene kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Ezetimib: 641,44 € bis 642,69 € Apherese: 46.077,82 € bis 63.027,33 €	Ezetimib: 479.893.816,78 € bis 480.829.003,03 € Apherese: 3.587.711.220,84 € bis 4.907.433.968,46 €
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	a) Andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Ezetimib) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung b) LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.	Ezetimib: 637,69 € Apherese: 46.077,82 € bis 63.027,33 €	Ezetimib: 114.466.261,94 € Apherese: 864.235.591,92 € bis 1.182.140.601,48 €
C	Erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.	a) Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (max.LLT)* b) LDL-Apherese	Erwachsene und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.	max.LLT*: 770,33 € bis 817,70 € Apherese: 46.077,82 € bis 63.027,33 €	max.LLT*: 58.545,27 € bis 62.145,20 € Apherese: 3.501.914,32 € bis 4.790.077,08 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung, *approximiert über eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiet A: Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Aus der Fachinformation zu Evolocumab ergeben sich unter Beachtung des Anwendungsgebiets A folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der Dyslipidämie ausgeschlossen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Evolocumab ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Art der Anwendung

Evolocumab ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Evolocumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 420 mg Dosis einmal monatlich erfolgt durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Evolocumab ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Evolocumab kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Jeder Fertigpen ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung nicht injizieren, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte der Fertigpen vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt des Fertipens injizieren. Der Fertigpen wurde so entwickelt, dass er den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesamten Inhalt als Fixdosis abgibt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Spezielle Patientengruppen***Patienten mit Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sollte Evolocumab mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte Evolocumab mit Vorsicht angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Getrockneter Naturkautschuk***

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens aus Glas enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Überdosierung bzw. Notfallmaßnahmen

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Evolocumab 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Evolocumab. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.

Anwendungsgebiet B: Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und Statinunverträglichkeit

Aus der Fachinformation zu Evolocumab ergeben sich unter Beachtung des Anwendungsgebiets B folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der Dyslipidämie ausgeschlossen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Evolocumab ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Art der Anwendung

Evolocumab ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Evolocumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 420 mg Dosis einmal monatlich erfolgt durch drei Fertipens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Evolocumab ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Evolocumab kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Jeder Fertipen ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung nicht injizieren, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte der Fertipen vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt des Fertipens injizieren. Der Fertipen wurde so entwickelt, dass er den gesamten Inhalt als Fixdosis abgibt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Spezielle Patientengruppen***Patienten mit Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sollte Evolocumab mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte Evolocumab mit Vorsicht angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Getrockneter Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens aus Glas enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Überdosierung bzw. Notfallmaßnahmen

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Evolocumab 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Evolocumab. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.

Anwendungsgebiet C: Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Aus der Fachinformation zu Evolocumab ergeben sich unter Beachtung des Anwendungsgebiets C folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der Dyslipidämie ausgeschlossen werden.

Dosierung

Die initial empfohlene Dosis beträgt 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apheresepatienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Art der Anwendung

Evolocumab ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Evolocumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 420 mg Dosis einmal monatlich oder alle zwei Wochen erfolgt durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Evolocumab ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Evolocumab kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Jeder Fertigpen ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung nicht injizieren, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte der Fertigpen vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt des Fertigpens injizieren. Der Fertigpen wurde so entwickelt, dass er den gesamten Inhalt als Fixdosis abgibt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Spezielle Patientengruppen***Patienten mit Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sollte Evolocumab mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte Evolocumab mit Vorsicht angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Getrockneter Naturkautschuk***

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens aus Glas enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Überdosierung bzw. Notfallmaßnahmen

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Evolocumab 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Evolocumab. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.