

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>)*

Amgen GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.03.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	37
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	48

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (AWG A).....	21
Tabelle 1-10: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (AWG B).....	29
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	43
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	44
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	46
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve)
AWG	Anwendungsgebiet
CEC	Clinical Events Committee
dl	Deziliter
DMP	Disease Management Program
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESC/EAS	European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society
et al.	Et alii (und andere)
EU	Europäische Union
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL-C	High-density-Lipoprotein-Cholesterin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVUS	Intravascular Ultrasound (Intravaskulärer Ultraschall)
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-density-Lipoprotein-Cholesterin
LDL-R	Low-density-Lipoprotein-Rezeptor
LLT	Lipid-lowering Therapy (Lipidsenkende Therapie)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MCS	Mental Component Summary (Psychische Summenskala)
MI	Myokardinfarkt
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Mo.	Monat

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	Nicht berechenbar
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like-Protein 1
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCS	Physical Component Summary (Körperliche Summenskala)
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
p.o.	Peroral
q.d.	Täglich
q.m.	Monatlich
q2w	Zweiwöchentlich
q.w.	Wöchentlich
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
s.c.	Subkutan
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
Wo.	Woche
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amgen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Riesstraße 24 80992 München

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

<b>Name:</b>	Dr. Maximilian Hatz
<b>Position:</b>	Manager, Health Economics & Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	Riesstraße 24 80992 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 149096 1622
<b>Fax:</b>	+49 89 149096 1611
<b>E-Mail:</b>	mhatz@amgen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Evolocumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Repatha®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C10AX13</b>

*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)*

Evolocumab (Repatha®) ist ein neu entwickelter, subkutan (s.c.) zu verabreichender, vollhumaner monoklonaler Immunglobulin G2-Antikörper gegen die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). Die Interaktion des PCSK9-Antikörpers mit dem Zielprotein verhindert den durch PCSK9 bedingten, intrazellulären Abbau des Low-density-Lipoprotein-Rezeptors (LDL-R) und erlaubt somit dessen Rückführung an die Zelloberfläche. Als Folge stehen quantitativ mehr LDL-R an der Oberfläche der Hepatozyten für die Aufnahme von Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) in die Hepatozyten zur Verfügung. Dies führt zu einer vermehrten zellulären Internalisierung und Degradierung und damit zu einer Senkung der LDL-C-Plasmakonzentration. Der beschriebene Wirkmechanismus von Evolocumab unterscheidet sich dabei grundlegend von dem anderer zugelassener lipidsenkender Arzneimittel, wie beispielsweise Statine, Ezetimib oder Anionenaustauscher. Statine hemmen das 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA). Ezetimib bindet am Bürstensaum des Dünndarms an den Steroltransporter Niemann-Pick-C1-like-Protein 1 (NPC1L1) und hemmt so die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen. Anionenaustauscher binden an die negativ geladenen Gallensäuren und -salze im Dünndarm und unterbrechen damit den enterohepatischen Kreislauf von Gallensäuren.

### 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
Repatha® wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer diätetischen Therapie angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	17.07.2015	A <sup>a</sup> /B <sup>b</sup>
<p>a: Wortlaut des AWG A: „Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.“ Die hier genannte Patientenpopulation bezieht sich auf die im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab nach § 35a SGB V und dem zugehörigen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 09.03.2016 definierten Patientenpopulation a1 (a1: Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt).</p> <p>b: Wortlaut des AWG B: „Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.“ Die hier genannte Patientenpopulation entspricht der im Beschluss des G-BA vom 09.03.2016 zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab definierten Patientenpopulation a3 (a3: Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Repatha® wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer diätetischen Therapie angewendet allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien <b>bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.</b> <sup>a</sup>	17.07.2015
Repatha® wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit <b>homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</b> in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. <sup>b</sup>	17.07.2015
<p>a: Diese Patientenpopulation wird im vorliegenden Dossier nicht adressiert, da hierfür keine Daten vorliegen, die in einem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden würden. Die hier beschriebene Patientenpopulation entspricht der im Beschluss des G-BA vom 09.03.2016 zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab nach § 35a SGB V definierten Patientenpopulation a2.</p> <p>b: Diese Patientenpopulation wird im vorliegenden Dossier nicht adressiert, da keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse auf Basis randomisierter klinischer Studien in explizierter Form vorliegen. Die hier beschriebene Patientenpopulation entspricht der im Beschluss des G-BA vom 09.03.2016 zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab nach § 35a SGB V definierten Patientenpopulation b.</p>	

### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Für Patienten, für die Statine infrage kommen:  - maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.	Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen:  - Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*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:

„Für Evolocumab 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 [...]

ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:
- **maximal tolerierte medikamentöse 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.“**

**Anwendungsgebiet A** fokussiert auf Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, für die Statine infrage kommen. Nur Patienten mit einem mindestens hohen kardiovaskulären Risiko dürfen mit medikamentösen lipidsenkenden Therapien behandelt werden. Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko haben entsprechend den European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)-Leitlinien dabei einen besonders hohen Behandlungsbedarf.

Die Indikation für Evolocumab liegt gemäß der Zulassung in der Europäischen Union (EU) vor, wenn mit einer maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden können.

Aus der Formulierung des europäischen AWG von Evolocumab geht eindeutig hervor, dass Statine nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten ZVT „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ sind. Dies wird auch durch eine Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) vom 07.04.2017 bestätigt. Darin wird beschrieben, dass „Patienten, bei denen eine Steigerung der Statin-Dosis eine therapeutische Option darstellt, [...] von der Behandlung mit Repatha ausgeschlossen [sind]“.

Gemäß dem europäischen AWG von Evolocumab kann nach Gabe der maximal tolerierbaren Statindosis, die Gabe weiterer Lipidsenker, d.h. von Ezetimib, Anionenaustauschern und Fibraten erwogen werden, sofern die LDL-C-Ziele bislang nicht erreicht werden konnten.

Der Nutzen von Ezetimib zur Lipidsenkung und Prävention kardiovaskulärer Ereignisse wurde bereits durch Daten der kardiovaskulären Endpunktstudie IMPROVE-IT belegt. Auch der G-BA hat zuvor den Nutzen von Ezetimib in einem Beschluss vom 20.05.2010 festgestellt.

Ferner kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einer aktuellen Leitliniensynopse für das Disease Management Program (DMP) Koronare Herzkrankheit zu dem Ergebnis, dass Ezetimib die empfohlene Zweitlinientherapie ist, wenn die Lipid-Zielwerte mit der höchsten tolerierbaren Statintherapie nicht erreicht werden können.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Andere Lipidsenker, d.h. Anionenaustauscher und Fibrate, können zwar ebenfalls als lipidsenkende Therapie erwogen werden, wenn Statine kontraindiziert oder unverträglich sind bzw. wenn die erwünschte Zielwerterfüllung nicht (allein) mit einem Statin zu erreichen ist. Jedoch fehlen für sie konsistente Belege zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Zudem hat bislang auch der G-BA keinen Beschluss hinsichtlich des patientenrelevanten Nutzens dieser Medikamente erlassen.

Die gegenwärtige Evidenzlage zeigt, dass als Bestandteil der ZVT *maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung* v.a. Ezetimib und nachfolgend ggf. Anionenaustauscher und Fibrate infrage kommen und dass die Statine von der vom G-BA festgelegten ZVT auszuschließen sind.

Aus den genannten Gründen folgt die Amgen GmbH im vorliegenden AWG A der Wahl des G-BA zur ZVT.

**Anwendungsgebiet B** fokussiert auf Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, für die Statine infrage kommen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Dies bedeutet, dass eine medikamentöse und diätetische Therapie zwar begleitend verabreicht werden kann, aber nicht mehr steigerungsfähig ist. Zusätzlich müssen medikamentöse und diätetische Therapieoptionen vor der Gabe von Evolocumab oder der Lipidapherese in AWG B bereits ausgereizt worden sein.

Für die Behandlung dieses Patientenkollektivs wurde vom G-BA als ZVT die Lipidapherese, ggf. mit begleitender Therapie zur Lipidsenkung, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen bestimmt.

Die Amgen GmbH folgt im vorliegenden AWG B der Festlegung des G-BA und entscheidet sich für die *Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie zur Lipidsenkung* als ZVT.

## 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

Auf Basis der kardiovaskulären Endpunktstudie FOURIER ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Evolocumab im Vergleich zur ZVT bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die trotz einer maximal tolerierbaren Statindosis ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen können.

### **Kurzbeschreibung der FOURIER-Studie**

Die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab in AWG A ist die randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Phase III-Studie FOURIER, in der 27.564 Patienten auf eine individuell optimierte Statindosis ± Ezetimib (10 mg täglich (q.d.) oral (p.o.)) zur Lipidsenkung eingestellt und anschließend mit Evolocumab (140 mg zweiwöchentlich (q2w) s.c. oder 420 mg monatlich (q.m.) s.c.) oder Placebo behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patienten waren durch eine bei Studieneinschluss vorliegende klinisch manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung charakterisiert. Sie mussten mindestens eines der folgenden Indexereignisse bei Ihrer Anamnese aufweisen: Myokardinfarkt (MI), nicht-hämorrhagischer Schlaganfall (eine transitorische ischämische Attacke galt nicht als studienqualifizierend) oder symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Zusätzlich mussten die Patienten für den Studieneinschluss noch mindestens einen majoren (z.B. Diabetes Mellitus Typ II oder ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis im Sinne eines MIs oder Schlaganfalls) oder zwei minore (z.B. metabolisches Syndrom und LDL-C  $\geq$  130 mg/dl oder Nicht-High-density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C)  $\geq$  160 mg/dl) Risikofaktoren aufweisen. Somit bestand für jeden der eingeschlossenen Patienten ein sehr hohes Risiko für künftige kardiovaskuläre Ereignisse gemäß der ESC/EAS-Leitlinie. Die FOURIER-Studie war ereignisgesteuert und endete sobald 1.630 Ereignisse des sekundären Schlüsselpunktes aufgetreten waren. Die mediane Beobachtungsdauer in FOURIER betrug 26,1 Monate. Das Eintreten von Ereignissen des primären Kombinationsendpunktes und des sekundären Schlüsselpunktes wurde durch die verantwortlichen Studienärzte erhoben und von einem unabhängigen externen Clinical Events Committee (CEC) verblindet beurteilt.

Eine Verzerrung der Ergebnisse lag für die FOURIER-Studie weder auf Studienebene noch auf Endpunktebene vor.

In Tabelle 1-9 werden alle Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen unter Angabe des Ausmaßes des endpunktspezifischen Zusatznutzens für die im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

### ***Endpunktkategorie Mortalität***

Die Behandlung von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit Evolocumab + individuell optimierter Statindosis ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) führte im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo + individuell optimierte Statindosis ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.)) zu keinem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich:

- Gesamtmortalität: HR [95 %-KI]: 1,04 [0,91; 1,19]; p-Wert = 0,5368
- Zeit bis zum kardiovaskulären Tod: HR [95 %-KI]: 1,05 [0,88; 1,25]; p-Wert = 0,6118

### ***Endpunktkategorie Morbidität***

Zwischen den Behandlungsarmen konnten für alle nicht-fatalen Ereignisse und die zugehörigen Endpunkte (außer der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Evolocumab + Lipid-lowering Therapy (LLT) festgestellt werden. Für diese Endpunkte zeigte sich ab Monat 6 ein sich im zeitlichen Verlauf verstärkender Unterschied (siehe auch Landmark-Analysen für den primären Kombinationsendpunkt und den sekundären Schlüsselendpunkt) zugunsten von Evolocumab + LLT. Im Folgenden werden alle statistisch signifikanten Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität berichtet:

- Primärer Kombinationsendpunkt: HR [95 %-KI]: 0,85 [0,79; 0,92]; p-Wert < 0,0001
  - Monat 1-12: HR [95 %-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p-Wert = 0,013
  - Monat 12-Studienende: HR [95 %-KI]: 0,81 [0,73; 0,89]; p-Wert < 0,0001
- Sekundärer Schlüsselendpunkt: HR [95 %-KI]: 0,80 [0,73; 0,88]; p-Wert < 0,0001
  - Monat 1-12: HR [95 %-KI]: 0,84 [0,74; 0,96]; p-Wert = 0,008,
  - Monat 12-Studienende: HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]; p-Wert < 0,0001
- Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt: HR [95 %-KI]: 0,73 [0,65; 0,82]; p-Wert < 0,0001
- Zeit bis zum ersten Schlaganfall: HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p-Wert = 0,0101
- Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation: HR [95 %-KI]: 0,78 [0,71; 0,86]; p-Wert < 0,0001

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Alle Analysen zur Veränderung des LDL-C-Wertes zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Evolocumab + LLT (absolute und prozentuale Veränderung des LDL-C und Responderanalysen Reduktion des LDL-C < 70 mg/dl und Reduktion des LDL-C- um  $\geq 50\%$ , je zu Woche 48, 96 und 120)

**Endpunktkategorie Nebenwirkungen**

Von den 27.564 in der FOURIER-Studie randomisierten Patienten erhielten 27.525 Patienten mindestens eine Studienmedikation und gingen damit in das Safety Analysis Set (SAS) ein. Im Vergleich der beiden Studienarme zeigten sich:

- kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Anzahl an unerwünschten Ereignissen (UE),
- kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Anzahl an schweren UE (SUE) und
- kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Anzahl an UE, die zum Studienabbruch führten.

Bei den UE von besonderem Interesse zeigten sich im Interventionsarm:

- eine höhere Anzahl an hypersensitivitätsbezogenen Ereignissen: OR [95 %-KI]: 1,14 [1,02; 1,28]; p-Wert = 0,022,
- eine höhere Anzahl an UE an der Einstichstelle: OR [95 %-KI]: 1,29 [1,08; 1,55]; p-Wert = 0,006,
- eine niedrigere Anzahl an demyelinationsbezogenen Ereignissen: OR [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,92]; p-Wert = 0,008 und
- keine statistisch signifikanten Unterschiede bei anderen UE von besonderem Interesse.

In der gesamten Studienpopulation wurden zudem keine neutralisierenden Antikörper gefunden. Bei einer übergreifenden Betrachtung der UE von besonderem Interesse zeigt sich, dass Evolocumab + LLT zwar mit einer geringfügig höheren Anzahl an hypersensitivitätsbezogenen Ereignissen und UE an der Einstichstelle einhergeht, es aber gleichzeitig zu einer niedrigeren Anzahl an demyelinationsbezogenen Ereignissen kommt als bei einer Behandlung mit Placebo + LLT. Nach Abwägung dieser Aspekte lässt sich festhalten, dass Evolocumab + LLT insgesamt ein sehr ausgeglichenes Sicherheitsprofil im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + LLT aufweist.

## **Anwendungsgebiet B**

Auf Basis der Daten der APHERESE-Studie ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Evolocumab im Vergleich zur ZVT, bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.

### **Kurzbeschreibung der APHERESE-Studie**

Die Evidenzgrundlage zur Bewertung des Zusatznutzes in AWG B ist die randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Studie APHERESE, in die insgesamt 39 Patienten eingeschlossen wurden. In parallelen Gruppen wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evolocumab (140 mg q2w s.c.) im Vergleich zur Lipidapherese (wöchentlich (q.w.) oder q2w) bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren, untersucht. Die Patienten erhielten in beiden Studienarmen eine patientenindividuell optimierte intensive medikamentöse lipidsenkende Hintergrundtherapie mit Statinen, Ezetimib, Anionenaustauschern und Fibraten.

Die zweiarmige Studienphase dauerte 6 Wochen. In diesem Zeitraum erfolgte die letzte reguläre Lipidapherese in Woche 4. Eine weitere Lipidapherese war anschließend nur dann indiziert, wenn der LDL-C-Wert in Woche 4 über  $\geq 100$  mg/dl lag. Alle Patienten, die in Woche 4 einen LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl erreichten, mussten sich demnach keiner Lipidapherese unterziehen und hatten folglich den primären Endpunkt Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 erreicht. Die einarmige Studienphase begann in Woche 6. Ab diesem Zeitpunkt erhielten alle Patienten Evolocumab (140 mg q2w s.c.) bis Woche 22 (Folgebehandlung). Erreichten die Studienteilnehmer in Woche 22 einen LDL-C-Wert  $\geq 100$  mg/dl oder zu jedwedem Zeitpunkt nach Woche 6 einen LDL-C-Wert  $\geq 130$  mg/dl, so war eine Lipidapherese indiziert. Es folgte eine Nachbeobachtung bis Woche 24, nach der alle Patienten die Wiederaufnahme und die Therapiefrequenz einer Lipidapherese frei wählen konnten. Die Studie endete mit einer Sicherheitsnachbeobachtung bis Woche 26. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist für die APHERESE-Studie auf Studienebene und Endpunktebene aufgrund der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelndem Personal möglich. Eine Verzerrung ist jedoch v.a. aufgrund der objektiven Erhebung des primären Endpunktes und des LDL-C-Parameters sehr unwahrscheinlich.

In Tabelle 1-10 werden alle Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen unter Angabe des Ausmaßes des endpunktspezifischen Zusatznutzens für die im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

### ***Endpunktkategorie Morbidität***

Durch die Gabe von Evolocumab konnten im Vergleich zur Lipidapherese in Woche 5 und 6:

- 84 % der Lipidapherese-Behandlungen vermieden werden: OR (SE) [95 %-KI]: 48,0 (1,0) [7,1; 324,7]; p-Wert = 0,001.

Es ist davon auszugehen, dass dieser Effekt auch über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen hinaus Bestand hätte. Begründet ist dies v.a. darin, dass 77 % der Personen auch in der einarmigen Phase (hier wurde nur Evolocumab verabreicht) der APHERESE-Studie in Woche 22 und 24 die Lipidapherese vermeiden konnten. Weiterhin zeigten sich:

- statistisch signifikante Unterschiede für alle Analysen zur Veränderung des LDL-C-Wertes zugunsten von Evolocumab + LLT (absolute und prozentuale Veränderung des LDL-C und Responderanalysen Reduktion des LDL-C < 70 mg/dl und Reduktion des LDL-C um  $\geq 50$  %, zu Woche 5 und 6).

Für Patienten im Lipidapherese-Arm, deren letzte Lipidapherese mindestens 1 Woche zurücklag, zeigte sich ein starker Wiederanstieg der LDL-C-Serumkonzentration (Rebound-Effekt). Im Evolocumab-Arm konnte das LDL-C hingegen halbiert und nachhaltig auf diesem niedrigen Niveau gehalten werden.

### ***Endpunktkategorie Lebensqualität***

Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens SF-36 v2 erhoben. Es lagen für alle Studienteilnehmer auswertbare Fragebögen vor. Die Analyse erfolgte auf Ebene der körperlichen und psychischen Summenscores (Physical Component Summary, PCS und Mental Component Summary, MCS) sowie der dazugehörigen Subdimensionen. Dabei spiegelt ein positiver Wert eine Verbesserung und ein negativer Wert eine Verschlechterung des Gesundheitszustands wider. Bei der Auswertung des SF-36 v2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Evolocumab im Vergleich zur Lipidapherese bei der PCS. Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt, um die klinische Relevanz des festgestellten Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen bei der PCS beurteilen zu können.

- Veränderung der PCS: MWD (SE) [95 %-KI]: 3,8 (1,4) [1,0; 6,6]; p-Wert = 0,0083
- Veränderung der PCS um  $\geq 3$  Punkte: OR (SE) [95 %-KI]: 11,1 (1,1) [1,2; 101,7]; p-Wert = 0,020
- Veränderung der PCS um  $\geq 5$  Punkte: ARR (SE) [95 %-KI]: -26,3 (10,1) [-46,1; -6,5]; p-Wert = 0,020

Bezüglich der Veränderung der MCS traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (MWD (SE) [95 %-KI]: 0,3 (2,7) [-5,0; 5,5]; p-Wert = 0,9231).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse zur Veränderung der PCS sprechen für eine Überlegenheit von Evolocumab im Hinblick auf die körperliche Gesundheit. Die Ergebnisse zu den Subdimensionen von PCS und MCS können in Tabelle 1-10 eingesehen werden.

**Endpunktkategorie Nebenwirkungen**

Insgesamt traten nur sehr wenige UE und SUE in der APHERESE-Studie auf. In der Zielpopulation wurde unter Behandlung mit Evolocumab bei 10 Patienten (52,6 %) und unter Durchführung einer Lipidapherese bei 8 Patienten (40,0 %) mindestens ein UE dokumentiert (OR (SE) [95 %-KI]: 1,7 (0,7) [0,5; 5,9]). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,527).

Unter der Lipidapherese-Behandlung traten bei 2 Patienten (10,0 %) SUE auf (myokardiale Ischämie (Grad 3); Atemstillstand (Grad 4; Patient hörte infolge eines Sturzes kurzzeitig auf zu atmen)). Laut Einschätzung der Prüfarzte stand keines der SUE in einem kausalen Zusammenhang mit der Lipidapherese als Behandlungsform oder mit der Studiendurchführung. Im Evolocumab-Arm waren keine SUE zu verzeichnen.

Die Evolocumab-Behandlung ging bei 2 Patienten (10,5 %) mit einer Hypersensitivitätsreaktion einher. Da unter Durchführung einer Lipidapherese kein körperfremdes Protein injiziert wurde, waren erwartungsgemäß keine Vorfälle zu verzeichnen.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 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)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Ja
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*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**

Mit der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Studie FOURIER liegt ein direkter Vergleich zwischen Evolocumab und der ZVT *maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung* bei 27.564 erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, vor. Die ZVT war dabei in FOURIER durch eine individuell optimierte Statindosis ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) definiert.

Nachfolgend werden in Tabelle 1-9 alle Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen unter Angabe des Ausmaßes des endpunktspezifischen Zusatznutzens für die im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (AWG A)

Endpunkte	Evolocumab + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Placebo + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Effektmaß	p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen	
<i>FOURIER</i>						
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>			<b>HR [95 %-KI]</b>			
Gesamtmortalität	444 (3,22)/ 13.784	426 (3,09)/ 13.780	1,04 [0,91; 1,19]	0,5368	nicht belegt	
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	251 (1,82)/ 13.784	240 (1,74)/ 13.780	1,05 [0,88; 1,25]	0,6188	nicht belegt	
<b>Morbidität</b>			<b>HR [95 %-KI]</b>			
Primärer Kombinationsendpunkt <sup>c</sup>						
Primäranalyse	1.344 (9,75)/ 13.784	1.563 (11,34)/ 13.780	0,85 [0,79; 0,92]	< 0,0001	beträchtlich	
Landmark-Analyse						
Studienbeginn bis Mo. 12	729 (5,29)/ 13.784	824 (5,98)/ 13.780	0,88 [0,80; 0,97]	0,013		
Mo. 12 bis Studienende	706 (5,21)/ 13.548	866 (6,40)/ 13.524	0,81 [0,73; 0,89]	< 0,001		
Sekundärer Schlüsselpunkt <sup>d</sup>						
Primäranalyse	816 (5,92)/ 13.784	1.013 (7,35)/ 13.780	0,80 [0,73; 0,88]	< 0,0001	beträchtlich	
Landmark-Analyse						
Studienbeginn bis Mo. 12	425 (3,08)/ 13.784	504 (3,66)/ 13.780	0,84 [0,74; 0,96]	0,008		
Mo. 12 bis Studienende	431 (3,18)/ 13.548	571 (4,22)/ 13.524	0,75 [0,66; 0,85]	< 0,001		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Evolocumab + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Placebo + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Effektmaß	p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt					
Tödlicher/nicht-tödlicher MI	468 (3,40)/ 13.784	639 (4,64)/ 13.780	0,73 [0,65; 0,82]	< 0,0001	beträchtlich
Tödlicher MI	23 (0,17)/ 13.784	27 (0,20)/ 13.780	0,85 [0,49; 1,49]	0,5712	nicht belegt
Nicht-tödlicher MI	448 (3,25)/ 13.784	616 (4,47)/ 13.780	0,72 [0,64; 0,82]	< 0,0001	beträchtlich
Zeit bis zum ersten Schlaganfall					
Tödlicher/nicht-tödlicher Schlaganfall	207 (1,50)/ 13.784	262 (1,90)/ 13.780	0,79 [0,66; 0,95]	0,0101	beträchtlich
Tödlicher Schlaganfall	35 (0,25)/ 13.784	33 (0,24)/ 13.780	1,06 [0,66; 1,71]	0,8100	nicht belegt
Nicht-tödlicher Schlaganfall	176 (1,28)/ 13.784	231 (1,68)/ 13.780	0,76 [0,62; 0,92]	0,0060	beträchtlich
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	236 (1,71)/ 13.784	239 (1,73)/ 13.780	0,99 [0,82; 1,18]	0,8889	nicht belegt
Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisation	759 (5,51)/ 13.784	965 (7,00)/ 13.780	0,78 [0,71; 0,86]	< 0,0001	beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Evolocumab + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Placebo + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>			<b>MWD (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>				
Veränderung des LDL-C-Wertes							
Absolute Veränderung <sup>e</sup>							
Wo. 48	12.646 (91,7)/ 13.784	12.596 (91,4)/ 13.780	-56,0 (0,4) [-56,7; -55,2]			< 0,0001	beträchtlich
Wo. 96	10.890 (79,0)/ 13.784	10.804 (78,4)/ 13.780	-53,7 (0,4) [-54,6; -52,9]			< 0,0001	
Wo. 120	6.942 (50,4)/ 13.784	6.918 (50,2)/ 13.780	-52,2 (0,5) [-53,2; -51,2]			< 0,0001	
Prozentuale Veränderung <sup>e</sup>							
Wo. 48	12.646 (91,7)/ 13.784	12.596 (91,4)/ 13.780	-59,02 (0,37) [-59,74; -58,31]			< 0,0001	beträchtlich
Wo. 96	10.890 (79,0)/ 13.784	10.804 (78,4)/ 13.780	-56,76 (0,44) [-57,63; -55,90]			< 0,0001	
Wo. 120	6.942 (50,4)/ 13.784	6.918 (50,2)/ 13.780	-55,20 (0,52) [-56,21; -54,19]			< 0,0001	
<b>Morbidität</b>			<b>OR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>RR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>ARR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>		
Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl							
Wo. 48	10.943 (86,5)/ 12.646	2.101 (16,7)/ 12.596	32,10 (0,04) [29,95; 34,40]	5,19 (0,02) [4,99; 5,40]	-69,9 (0,4) [-70,7; -69,0]	< 0,001	beträchtlich
Wo. 96	9.095 (83,5)/ 10.890	1.919 (17,8)/ 10.805	23,46 (0,04) [21,86; 34,40]	4,70 (0,02) [4,51; 4,90]	-65,8 (0,5) [-66,8; -64,8]	< 0,001	
Wo. 120	5.749 (82,8)/ 6.942	1.189 (17,2)/ 6.918	23,21 (0,05) [21,25; 25,36]	4,82 (0,03) [4,57; 5,08]	-65,6 (0,6) [-66,9; -64,4]	< 0,001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Evolocumab + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Placebo + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 50$ %							
Wo. 48	9.735 (77,0)/ 12.646	200 (1,6)/ 12.596	207,27 (0,07) [179,17; 239,79]	48,48 (0,07) [42,24; 55,65]	-75,4 (0,4) [-76,2; -74,6]	< 0,001	beträchtlich
Wo. 96	7.941 (72,9)/ 10.890	197 (1,8)/ 10.805	145,00 (0,08) [125,16; 167,98]	40,00 (0,07) [34,81; 45,95]	-71,1 (0,4) [-72,0; 70,2]	< 0,001	
Wo. 120	4.969 (71,6)/ 6.942	133 (1,9)/ 6.918	128,48 (0,09) [107,39; 153,72]	37,23 (0,09) [31,44; 44,09]	-69,7 (0,6) [-70,8; -68,5]	< 0,001	
Nebenwirkungen			OR (SE) [95 %-KI]	RR (SE) [95 %-KI]	ARR (SE) [95 %-KI]		
Gesamtrate UE	10.664 (77,4)/ 13.769	10.644 (77,4)/ 13.756	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,01) [0,99; 1,01]	-0,1 (0,5) [-1,1; 0,9]	0,886	kein zusätzlicher Schaden
Gesamtrate SUE	3.410 (24,8)/ 13.769	3.404 (24,7)/ 13.756	1,00 (0,03) [0,95; 1,06]	1,00 (0,02) [0,96; 1,04]	-0,0 (0,5) [-1,0; 1,0]	0,969	kein zusätzlicher Schaden
UE, die zum Studienabbruch führten	608 (4,4)/ 13.769	573 (4,2)/ 13.756	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	1,06 (0,06) [0,95; 1,19]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,2]	0,306	kein zusätzlicher Schaden
UE von besonderem Interesse							
Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse	653 (4,7)/ 13.769	574 (4,2)/ 13.756	1,14 (0,06) [1,02; 1,28]	1,14 (0,06) [1,02; 1,27]	-0,6 (0,2) [-1,1; -0,1]	0,022	kein zusätzlicher Schaden
UE an der Einstichstelle	267 (1,9)/ 13.769	207 (1,5)/ 13.756	1,29 (0,09) [1,08; 1,55]	1,29 (0,09) [1,08; 1,54]	-0,4 (0,2) [-0,7; -0,1]	0,006	kein zusätzlicher Schaden
Neurokognitive Ereignisse	217 (1,6)/ 13.769	202 (1,5)/ 13.756	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	1,07 (0,10) [0,89; 1,30]	-0,1 (0,1) [-0,4; 0,2]	0,466	kein zusätzlicher Schaden
Demyelinationsbezogene Ereignisse	102 (0,7)/ 13.769	143 (1,0)/ 13.756	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,71 (0,13) [0,55; 0,92]	0,3 (0,1) [0,1; 0,5]	0,008	kein zusätzlicher Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Evolocumab + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Placebo + LLT n <sup>a</sup> (%) / N <sup>b</sup>	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörung	407 (3,0) / 13.769	370 (2,7) / 13.756	1,10 (0,07) [0,96; 1,27]	1,10 (0,07) [0,96; 1,26]	-0,3 (0,2) [-0,7; 0,1]	0,182	kein zusätzlicher Schaden
Diabetesbezogene Ereignisse <sup>f</sup>	677 (8,1) / 8.337	644 (7,7) / 8.339	1,06 (0,06) [0,94; 1,18]	1,05 (0,05) [0,95; 1,17]	-0,4 (0,4) [-1,2; 0,4]	0,342	kein zusätzlicher Schaden
Immunogenitätsbezogene Ereignisse <sup>g</sup>	77 (0,6) / 13.748	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	kein zusätzlicher Schaden

a: Anzahl Patienten mit Ereignis.

b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (entspricht jeweils 100 %).

c: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem MI und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem MI, nicht-tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronarer Revaskularisation.

d: Bestehend aus Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem MI und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem MI und nicht-tödlichem Schlaganfall.

e: Prozentangabe händisch errechnet.

f: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die vor Studienbeginn keine Diabetes-Diagnose hatten. Das Ereignis beschreibt demnach eine Diabetes-Neuerkrankung.

g: Es wurden diejenigen Patienten der SAS-Population betrachtet, die auswertbare Laborparameter hatten. Immunogenitätsbezogene Ereignisse wurden ausschließlich für die Evolocumab + LLT-Gruppe berichtet, da aufgrund des Wirkstoffs nur in dieser Gruppe eine Antikörper-induzierte Immunreaktion zu erwarten war.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### ***Endpunktkategorie Mortalität***

Für keinen der Mortalitätsendpunkte (Mortalität als Bestandteil des primären Kombinationsendpunktes bzw. sekundären Schlüsselendpunktes oder als einzelner Endpunkt Gesamtmortalität und einzelner Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 1-9).

Um generell einen Unterschied der Intervention im Vergleich zur Kontrolle hinsichtlich des Endpunkts von Interesse (z.B. kardiovaskuläre Mortalität) aufzeigen zu können, muss eine klinische Studie die notwendige statistische Power aufweisen. Die Definition der statistischen Power ist dabei von der Studienlänge und der Anzahl der auftretenden tödlichen Ereignisse abhängig. Die mittlere Beobachtungsdauer der FOURIER-Studie der Studienteilnehmer lag bei 26,1 Monaten. In dieser Zeit traten lediglich 27 (Placebo + LLT) bzw. 23 (Evolocumab + LLT) tödliche Myokardinfarkte und 33 (Placebo + LLT) bzw. 35 (Evolocumab + LLT) tödliche Schlaganfälle auf. Dies macht deutlich, dass das Studiendesign der FOURIER-Studie nicht darauf ausgerichtet war, einen Mortalitätsvorteil der Evolocumab + LLT-Therapie zu demonstrieren. Der Effekt der Evolocumab + LLT-Therapie auf die (kardiovaskuläre) Mortalität kann demzufolge auf Grundlage der FOURIER-Studie nicht abschließend beurteilt werden. Jedoch gilt es zu bedenken, dass die Ereignisrate unter realen Bedingungen wahrscheinlich höher ist als in der FOURIER-Studie.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ist somit **kein Zusatznutzen** belegt.

### ***Endpunktkategorie Morbidität***

Das Risiko der Patienten, einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden oder sich einer koronaren Revaskularisation unterziehen zu müssen, konnte durch die Behandlung mit Evolocumab + LLT signifikant reduziert werden (siehe primärer Kombinationsendpunkt, sekundärer Schlüsselendpunkt und relevante Einzelendpunkte in Tabelle 1-9). Die Vermeidung dieser Ereignisse hat besonders aufgrund der unmittelbaren und mittelbaren Folgen des Myokardinfarkts und des Schlaganfalls eine große Bedeutung für die Patientengesundheit. Es zeigte sich zudem, dass die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bereits nach ca. 6 Monaten eintraten und dass diese Unterschiede über den Zeitverlauf weiter zunahmten (siehe Tabelle 1-9 Landmark-Analysen). Dies sind klare Hinweise darauf, dass eine Fortführung der Evolocumab + LLT-Therapie im Zeitverlauf zu einer noch stärkeren Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse führen könnte.

Auch die absolute und prozentuale Reduktion des LDL-C-Wertes (mg/dl) war zu Woche 48, 96 und 120 für Patienten, die mit Evolocumab + LLT behandelt wurden, höher als für Patienten im Placebo + LLT-Arm (siehe Tabelle 1-9). Im Evolocumab-Arm erreichten 87 % der Patienten den von der ESC/EAS empfohlenen Grenzwert von < 70 mg/dl LDL-C in Woche 48. Zudem stellte sich der LDL-C-Senkungseffekt von Evolocumab schon zum Zeitpunkt der ersten Messung nach medikamentöser Intervention (4 Wochen) ein und blieb auch konstant auf niedrigem Niveau.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Dies ist v.a. vor dem Hintergrund publizierter Untersuchungen zur LDL-C-Zielwert-erreichung von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko von höchster Bedeutung, da aktuell lediglich ca. 21 % dieser Patienten den LDL-C-Wert von 70 mg/dl LDL-C unterschreiten können.

Insgesamt wird deutlich, dass Evolocumab + LLT durch die starke, schnelle und dauerhafte Senkung des LDL-C-Wertes und die hierdurch verursachte Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse einen beträchtlichen Beitrag zur Sekundärprävention bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko leisten kann.

Für die Patientenpopulation in Anwendungsgebiet A ergibt sich in der Gesamtschau für die Nutzendimension Morbidität somit ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

***Endpunktkategorie Nebenwirkungen***

In der FOURIER-Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Endpunkte Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, und UE, die zum Studienabbruch führten. Bei den UE von besonderem Interesse wurden eine erhöhte Anzahl an hypersensitivitätsbezogenen Ereignissen und UE an der Einstichstelle im Evolocumab-Arm festgestellt. Demgegenüber stand eine Reduktion demyelinationsbezogener Ereignisse durch die Evolocumab-Therapie.

Bei Abwägung dieser Aspekte ergibt sich in der Gesamtschau ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil von Evolocumab + LLT im Vergleich zu Placebo + LLT. Daher bestehen **keine Hinweise** auf ein erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial von Evolocumab + LLT gegenüber Placebo + LLT.

**Zusammenfassung**

Im Vergleich zu Patienten, die Placebo zusätzlich zu einer individuell optimierten Statintherapie ± Ezetimib (10 mg q.d. p.o.) erhielten:

- reduzierte Evolocumab das Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen deutlich,
- trat die Reduktion des Risikos von Myokardinfarkten und Schlaganfällen bereits sehr schnell nach ca. 6 Monaten ein,
- nahm dieser Effekt über die Studiendauer kontinuierlich zu (siehe Landmark-Analysen),
- reduzierte Evolocumab das Risiko der notwendigen und z.T. auch dringenden koronaren Revaskularisationen deutlich,
- reduzierte Evolocumab die LDL-C-Konzentration im Mittel um bis zu 59 %,
- reduzierte Evolocumab das LDL-C bereits innerhalb von vier Wochen konstant und dauerhaft in Konkordanz mit anderen Studien des PROFICIO-Programms zu Evolocumab,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- traten unter Evolocumab keine Anzeichen von neu innerhalb der Studie einsetzender Diabetogenität oder reduzierter glykämischer Kontrolle auf und
- zeigte Evolocumab vergleichbare Sicherheits- und Verträglichkeitsergebnisse wie Placebo zusätzlich zu einer optimierten Statintherapie ± Ezetimib.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Evolocumab im Vergleich zur *ZVT maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung* auf Basis der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität. Aufgrund der besonderen Größe und methodischen Güte der FOURIER-Studie, die die größte Endpunktstudie im Bereich der Lipidsenker ist, wird die Ergebnissicherheit als Beleg für einen Zusatznutzen eingestuft.

### **Anwendungsgebiet B**

Mit der randomisierten, aktivkontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie APHERESE liegt ein direkter Vergleich zwischen Evolocumab und der ZVT Lipidapherese, ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie zur Lipidsenkung, bei 39 erwachsenen Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulären Risiko und primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, vor. Die ZVT war dabei durch eine Lipidapherese (q.w. oder q2w) definiert. Zusätzlich erhielten die Patienten eine medikamentöse lipidsenkende Hintergrundtherapie.

In Tabelle 1-10 werden alle Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen unter Angabe des Ausmaßes des endpunktspezifischen Zusatznutzens für die im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (AWG B)

Endpunkte	Evolocumab n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Lipidapherese n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
<i>APHERESE</i>							
<b>Morbidität</b>			<b>OR (SE) [95 %-KI]</b>	<b>RR (SE) [95 %-KI]</b>	<b>ARR (SE) [95 %-KI]</b>		
Vermeidung der Lipidapherese am Ende der randomisierten Therapiephase, definiert als keine Lipidapherese in Wo. 5 und 6	16 (84,2)/19	2 (10,0)/20	48,0 (1,0) [7,1; 324,7]	8,4 (0,7) [2,2; 31,8]	-74,2 (10,7) [-95,2; -53,2]	< 0,001	beträchtlich
<b>Morbidität</b>			<b>MWD (SE) [95 %-KI]</b>				
Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4							
Prozentuale Veränderung	19 (100,0)/19	19 (95,0)/20		-52,7 (5,6) [-64,2; -41,3]		< 0,001	beträchtlich
Absolute Veränderung	19 (100,0)/19	19 (95,0)/20		-81,0 (9,2) [-99,6; -62,3]		< 0,001	beträchtlich
<b>Morbidität</b>			<b>OR (SE) [95 %-KI]</b>	<b>RR (SE) [95 %-KI]</b>	<b>ARR (SE) [95 %-KI]</b>		
Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn zu Wo. 4							
Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 30 %	17 (89,5)/19	0 (0,0)/19	n.b.	n.b.	-89,5 (7,0) [-100,0; -75,7]	< 0,001	beträchtlich
Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes um ≥ 50 %	10 (52,6)/19	0 (0,0)/19	n.b.	n.b.	-52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]	< 0,001	beträchtlich
Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 100 mg/dl	16 (84,2)/19	1 (5,3)/19	96,0 (1,2) [9,05; 1.018,0]	16,0 (1,0) [2,4; 108,9]	-78,9 (9,8) [-98,2; -59,7]	< 0,001	beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Evolocumab n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Lipidapherese n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
<i>APHERESE</i>							
Anteil Patienten mit Reduktion des LDL-C-Wertes auf < 70 mg/dl	10 (52,6)/19	0 (0,0)/19	n.b.	n.b.	-52,6 (11,5) [-75,1; -30,2]	< 0,001	beträchtlich
<b>Lebensqualität</b>			<b>MWD (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>				
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Wo. 6 anhand des Fragebogens SF-36 v2							
Veränderung in Summenscores							
Veränderung der PCS	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	3,8 (1,4) [1,0; 6,6]			0,0083	beträchtlich
Veränderung der MCS	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	0,3 (2,7) [-5,0; 5,5]			0,9231	nicht belegt
<b>Lebensqualität</b>			<b>OR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>RR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>ARR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>		
Anteil mit Verbesserung in Summenscores							
Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 3	7 (36,8)/19	1 (5,0)/20	11, 1 (1,1) [1,2; 101,7]	7,37 (1,0) [1,0; 54,4]	-31,8 (12,1) [-55,5; -8,1]	0,020	beträchtlich
Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS ≥ 5	5 (26,3)/19	0 (0,0)/20	n.b.	n.b.	-26,3 (10,1) [-46,1; -6,5]	0,020	beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Evolocumab n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Lipidapherese n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Effektmaß	p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
<i>APHERESE</i>					
<b>Lebensqualität</b>			<b>MWD (SE) [95 %-KI]</b>		
Veränderung in Subdimensionen der PCS					
Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	5,3 (2,3) [0,7; 9,9]	0,0233	beträchtlich
Veränderung der körperlichen Rollenfunktion	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	4,3 (5,3) [-6,2; 14,8]	0,4199	nicht belegt
Veränderung der körperlichen Schmerzen	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	12,9 (6,1) [1,0; 24,9]	0,0335	beträchtlich
Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	5,9 (4,1) [-2,1; 13,8]	0,1500	nicht belegt
Veränderung in Subdimensionen der MCS					
Veränderung der Vitalität	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	6,1 (4,3) [-2,3; 14,5]	0,1563	nicht belegt
Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	2,7 (7,4) [-11,8; 17,2]	0,7168	nicht belegt
Veränderung der emotionalen Rollenfunktion	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	-3,3 (5,3) [-13,8; 7,1]	0,5292	nicht belegt
Veränderung des psychischen Wohlbefindens	19 (100,0)/19	20 (100,0)/20	4,4 (4,1) [-3,6; 12,4]	0,2806	nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Evolocumab n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Lipidapherese n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
<i>APHERESE</i>							
<b>Lebensqualität</b>			<b>OR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>RR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>ARR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>		
Anteil mit Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit							
Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq 3$	9 (47,4)/19	3 (15,0)/20	5,1 (0,8) [1,1; 23,4]	3,2 (0,8) [1,0; 9,9]	-32,4 (14,0) [-59,7; -5,0]	0,041	beträchtlich
Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq 5$	9 (47,4)/19	3 (15,0)/20	5,1 (0,8) [1,1; 23,4]	3,2 (0,8) [1,0; 9,9]	-32,4 (14,0) [-59,7; -5,0]	0,041	beträchtlich
Anteil mit Verbesserung der körperlichen Schmerzen							
Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq 3$	8 (42,1)/19	3 (15,0)/20	4,1 (0,8) [0,9; 19,0]	2,8 (0,6) [0,9; 9,0]	-27,1 (13,9) [-54,3; 0,1]	0,082	nicht belegt
Anteil Patienten mit Verbesserung der PCS $\geq 5$	8 (42,1)/19	3 (15,0)/20	4,1 (0,8) [0,9; 19,0]	2,8 (0,6) [0,9; 9,0]	-27,1 (13,9) [-54,3; 0,1]	0,082	nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>			<b>OR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>RR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>ARR (SE)</b> <b>[95 %-KI]</b>		
Gesamtrate UE	10 (52,6)/19	8 (40,0)/20	1,7 (0,7) [0,5; 5,9]	1,3 (0,4) [0,7; 2,6]	-12,6 (15,8) [-43,7; 18,4]	0,527	kein zusätzlicher Schaden
Gesamtrate SUE	0 (0,0)/19	2 (10,0)/20	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	nicht quantifizierbar
UE, die zum Studienabbruch führten	keine Ereignisse beobachtet						kein zusätzlicher Schaden
UE, die zum Tod führten	keine Ereignisse beobachtet						kein zusätzlicher Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Evolocumab n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Lipidapherese n <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup> /N <sup>c</sup>	Effektmaß			p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
<i>APHERESE</i>							
UE von besonderem Interesse							
Hypersensitivitätsbezogene Ereignisse	2 (10,5)/19	0 (0,0)/20	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	nicht quantifizierbar
UE an Einstichstelle	keine Ereignisse beobachtet						kein zusätzlicher Schaden
Neurokognitive Ereignisse	keine Ereignisse beobachtet						kein zusätzlicher Schaden
Transaminaseerhöhung und Leberfunktionsstörungen	keine Ereignisse beobachtet						kein zusätzlicher Schaden
Diabetesbezogene Ereignisse	keine Ereignisse beobachtet						kein zusätzlicher Schaden
a: Anzahl Patienten mit Ereignis. b: Prozentangaben händisch berechnet. c: Anzahl Patienten im Studienarm. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

### ***Endpunktkategorie Morbidität***

Durch die Gabe von Evolocumab konnten 84 % der Lipidapherese-Behandlungen in Woche 5 und 6 vermieden werden. Die Chance hierfür war sogar 48-mal höher als unter der Behandlung mit Lipidapherese. Dieser Effekt hat vermutlich auch über den Zeitraum von 4 bis 6 Wochen hinaus Bestand, da in der einarmigen Phase der APHERESE-Studie bei 77 % der Patienten in Woche 22 und 24 die Lipidapherese vermieden werden konnte.

Die Vermeidung der Lipidapherese ist für die Patienten von großer Bedeutung, da es sich bei der Lipidapherese um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren handelt, das äußerst belastend ist. Die Entnahme des Blutes mittels Punktion oder über einen Shunt kann schmerzhaft sein und an der entsprechenden Stelle zu Komplikationen (wie z.B. Infektionen und/oder Schmerzen) führen. Des Weiteren können durch die Lipidapherese Nebenwirkungen wie z.B. Frieren, Blutdruckabfall und Gerinnungsstörungen auftreten. Entsprechend wird die Lipidapherese von den Patienten als unkomfortabel und zeitraubend beschrieben. Folglich leidet auch die Lebensqualität der Lipidapherese-Patienten erheblich. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist die Vermeidung der Lipidapherese als patientenrelevant einzustufen.

Auch die Auswertungen zur absoluten und der prozentualen Änderung des LDL-C-Wertes (mg/dl) und der Responderanalysen ergaben zu jedem Erhebungszeitpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil für Evolocumab. Begründet ist dies v.a. dadurch, dass sich im Lipidapherese-Arm ein starker Wiederanstieg der LDL-C-Serumkonzentration (Rebound-Effekt) zeigte, der LDL-C-Wert unter Evolocumab hingegen schnell und dauerhaft reduziert werden konnte (ca. 53 % im Vergleich zu Studienbeginn und zur Lipidapherese).

Basierend auf der Senkung der LDL-C-Werte in Woche 4 und der Vermeidung der Lipidapherese in Woche 5 und 6 kann für die Nutzendimension Morbidität daher für Evolocumab im Vergleich zur ZVT ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### ***Endpunktkategorie Lebensqualität***

Bei der anhand des Fragebogens SF-36 v2 erhobenen Lebensqualitätsdaten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei der PCS zugunsten von Evolocumab. Die klinische Relevanz der festgestellten Unterschiede der PCS zwischen den Behandlungsarmen konnte zudem durch weiterführende Responderanalysen bestätigt werden.

Auch wenn die Lipidapherese für viele Patienten die letzte Möglichkeit zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse darstellt, geht sie mit einer Vielzahl physischer und psychischer Einschränkungen einher, die die Lebensqualität von Patienten stark beeinträchtigen können.

Mit einer Sitzungsdauer von 1,5 bis 4 Stunden, einem Therapiezyklus von i.d.R. 7 Tagen und oftmals weiten Anreisewegen zum Therapieort stellt die Lipidapherese ein sehr zeitintensives Verfahren dar, das den Alltag der Patienten erheblich erschwert. Nach längerer Therapiedauer ist häufig auch eine Shuntanlage erforderlich, die insbesondere bei älteren Patienten problematisch sein kann. Nicht selten erzeugen extrakorporale Verfahren chronische Entzündungen, die wiederum zu chronischen Schmerzen führen können.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Durch eine Therapie mit Evolocumab profitierten die Patienten insbesondere aufgrund von Verbesserungen ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit und der Minderung ihrer körperlichen Schmerzen. Die Verbesserung der Lebensqualität anhand der PCS trat bereits nach einer sehr kurzen Behandlungsdauer von 6 Wochen ein und war klinisch relevant. Dies stellt zweifelsfrei einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wird daher ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

***Endpunktkategorie Nebenwirkungen***

Insgesamt wurden in der APHERESE-Studie nur sehr wenige UE und SUE festgestellt. Die Analyse der Nebenwirkungen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Fallzahlen bestehen daher **keine Hinweise** auf ein erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese. Die Ergebnisse lassen insgesamt auf ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit von Evolocumab schließen.

**Zusammenfassung**

Im Vergleich zu Patienten, die mit einer Lipidapherese und einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie behandelt wurden:

- reduzierte Evolocumab die Notwendigkeit einer Lipidapherese-Behandlung um ca. 84 %,
- reduzierte Evolocumab die Notwendigkeit einer Lipidapherese-Behandlung um 77 % auch in der einarmigen Studienphase über einen Zeitraum bis hin zu 22 bzw. 24 Wochen,
- führte Evolocumab zu einer signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung des physischen Summenscores des SF36 v2 im Vergleich zur Lipidapherese und damit zu einer klaren Verbesserung der Lebensqualität der Patienten,
- reduzierte Evolocumab die LDL-C-Konzentration dauerhaft um 53 %,
- reduzierte Evolocumab das LDL-C sehr schnell bereits innerhalb von 2 Wochen und
- zeigte Evolocumab vergleichbare Sicherheits- und Verträglichkeitsergebnisse wie die Lipidapherese.

Insgesamt ergibt sich daher für Evolocumab ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zur *ZVT Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie* auf Basis der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität.

## 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 bedeutsamen 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

Die Zielpopulation für Evolocumab umfasst gemäß Fachinformation in AWG A:

- Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zur diätetischen Therapie mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

Die verschiedenen Formen der Dyslipidämie, darunter insbesondere die Hypercholesterinämie, gelten als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ziel jeder Behandlung ist es, die Progression der Atherosklerose einzudämmen, um folglich das Eintreten (wiederkehrender) kardiovaskulärer Ereignisse, wie z.B. eines ischämischen Myokardinfarkts oder Schlaganfalls, zu verhindern. Die Behandlungsbedürftigkeit der Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, ist aufgrund ihres Risikos ein kardiovaskuläres Folgeereignis zu erleiden besonders hoch. Aus diesem Grund werden diese Patienten von der ESC als Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko eingestuft und gelten damit als Patienten, für die eine lipidsenkende Therapie indiziert ist. Die ESC/EAS-Leitlinien empfehlen bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko die Unterschreitung des LDL-C-Zielwertes von 70 mg/dl. Alternativ wird die Nutzung relativer Zielwerte empfohlen, also eine Reduktion um mindestens 50 % des LDL-C vom Ausgangswert zwischen 70 mg/dl und 135 mg/dl. Bei der Bestimmung der Zielpopulation gemäß Fachinformation muss berücksichtigt werden, dass nur Patienten für eine Behandlung mit Evolocumab infrage kommen, die bereits mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt werden und trotzdem ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen.

## **Anwendungsgebiet B**

Die Zielpopulation für Evolocumab umfasst gemäß Fachinformation in AWG B:

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

Grundsätzlich besteht auch für die Patienten in der Zielpopulation in AWG B das primäre Behandlungsziel darin, die Progression der Atherosklerose einzudämmen, um das Eintreten (wiederkehrender) kardiovaskulärer Ereignisse zu verhindern. Bei Patienten, die auch nach Ausschöpfung aller medikamentösen Behandlungsoptionen ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen (dies sind oftmals Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie), zeigt sich jedoch häufig, dass der LDL-C-Wert weit über dem Zielwert von 70 mg/dl liegt. Dieser Faktor erhöht das kardiovaskuläre Risiko der Patienten, die für eine Lipidapherese infrage kommen, daher zusätzlich. Gemäß ESC/EAS-Leitlinien ist zur adäquaten Kontrolle der Atherosklerose und Plaquebildung allerdings eine deutliche Unterschreitung des LDL-C-Zielwertes notwendig.

Im AWG B werden explizit nur Patienten betrachtet, für die als „ultima ratio“ nur noch die Lipidapherese zur Verfügung steht. Weiterhin wurden zur Bestimmung der Zielpopulation in AWG B nur Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko bzw. einem kardiovaskulären Risikoprofil entsprechend der FOURIER-Studie ausgewählt. Hiermit wurde sichergestellt, dass die Patienten identifiziert werden, die aufgrund ihres sehr hohen kardiovaskulären Risikoprofils einen dringenden Bedarf haben, den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl zu erreichen. Darüber hinaus wurden in AWG B auch alle Patienten mit Statintoleranz oder Statinkontraindikation ausgeschlossen.

*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**

Das übergeordnete Ziel der Behandlung von Patienten mit erhöhten LDL-C-Konzentrationen besteht in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, und zwar u.a. von Myokardinfarkten und kardioembolischen Schlaganfällen und Erkrankungen (Primär- und Sekundärprävention). Insbesondere steht hier die Vermeidung von wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko im Fokus. So zeigen Patienten, die ein Erstereignis überlebten, noch nach 7 Jahren ein 2- bis 3-faches Risiko für ein wiederkehrendes Ereignis. Der Behandlungsbedarf ist darüber hinaus umso höher, je mehr Risikofaktoren bei einem einzelnen Patienten vorliegen, da diese das Risiko für künftige (fatale und nicht-fatale) kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den aktuell gültigen ESC/EAS-Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse werden alle Patienten mit kardiovaskulären Vorereignissen als Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko eingestuft. Für diese wird eine Senkung des LDL-C auf Werte unter 70 mg/dl oder eine Absenkung um mindestens 50% vom Ausgangswert empfohlen. Häufig reicht eine Statintherapie bzw. lipidsenkende Therapie jedoch nicht zum Erreichen des LDL-C-Zielwertes und damit zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos aus. In einer Untersuchung von Gitt et al. erreichten nur 21,7 % der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko den Zielwert von 70 mg/dl LDL-C. Die fehlende Zielwerterreichung bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko ist insbesondere deshalb kritisch, da verschiedene Studien zeigten, dass bei Erreichen von LDL-C-Werten unter 70 mg/dl die atherosklerotischen Gefäßveränderungen verlangsamt und teilweise rückgängig gemacht werden können (siehe intravascular Ultrasound (IVUS)-Statinstudien und GLAGOV-Studie). Die FOURIER-Studie hat gezeigt, dass durch eine Therapie mit Evolocumab dieser Behandlungsbedarf jedoch gedeckt werden kann. Dies ist darin begründet, dass mit Evolocumab eine schnelle, größtmögliche und langanhaltende Senkung der LDL-C-Werte möglich ist und somit das patientenindividuelle Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse entscheidend reduziert werden kann.

**Anwendungsgebiet B**

Grundsätzlich ist die Prävention (wiederkehrender) kardiovaskulärer Ereignisse auch für Patienten im AWG B das primäre Behandlungsziel. Ebenso gelten für diese Patienten gemäß der ESC/EAS-Leitlinien die gleichen LDL-C-Zielwerte. Patienten, die für eine Lipidapherese infrage kommen, haben allerdings meist noch höhere LDL-C-Werte als andere Patienten (oftmals auch genetisch bedingt durch die familiäre Hypercholesterinämie). Für die Betroffenen bedeutet dies nicht nur, dass sich bestehende Stenosen verschlimmern, sondern dass auch im gesamten Gefäßsystem kontinuierlich neue Plaques entstehen können. Obwohl diese möglicherweise zunächst symptomfrei toleriert werden (sogenannte Non-culprit Lesions), können sie sich langfristig zu Culprit Lesions entwickeln und ein akutes Koronarsyndrom oder einen Herzinfarkt auslösen. Falls medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft worden sind und der Patient den LDL-C-Zielwert nicht erreicht, bleibt als Therapieoption nur noch die Lipidapherese. Eine Behandlung mit einer Lipidapherese führt in der Regel direkt zu einer Reduktion des LDL-C von 60 bis 70 %. Allerdings hebt sich dieser Effekt nach Beendigung der Lipidapherese kontinuierlich auf, so dass nach ca. 7 Tagen wieder das LDL-C-Ausgangsniveau erreicht wird (sogenannter Rebound-Effekt). Um einen dauerhaften LDL-C-Senkungseffekt zu erzielen ist daher lebenslang alle 7 bis 14 Tage eine Lipidapherese-Behandlung nötig, die mit starken Belastungen für den Patienten verbunden ist. Die APHERESE-Studie hat gezeigt, dass sich durch die Behandlung mit Evolocumab die erforderlichen Lipidapherese-Sitzungen zu 84 % vermeiden lassen. Dies liegt v.a. daran, dass Evolocumab bei zweiwöchentlicher oder monatlicher Anwendung das LDL-C konstant um ca. 53 % reduziert. Weiterhin zeigte sich die Überlegenheit von Evolocumab in einer signifikanten Erhöhung der Lebensqualität im Vergleich zur Lipidapherese-Behandlung in der APHERESE-Studie und in der nachweislichen Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse in der FOURIER-Studie.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	653.819 <sup>b</sup> 95 %-KI [643.142; 664.673]
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.	45.008 <sup>c</sup> 95 %-KI [44.596; 45.424]
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Die Zielpopulation von AWG A entspricht der in der Zulassung von Evolocumab definierten Population und umfasst somit erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.  c: Die Zielpopulation von AWG B ist eine Teilmenge von AWG A und daher bereits in der Zielpopulation von AWG A enthalten.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Zielpopulation in AWG A wurde anhand folgender Kriterien bestimmt:

1. Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie.
2. Die Patienten erreichen ihre LDL-C-Ziele nicht (definiert als < 70 mg/dl LDL-C, dies gilt für alle Patienten, für die eine lipidsenkende Therapie indiziert ist, aufgrund der Erkenntnisse aus verschiedenen IVUS-Studien (z.B. GLAGOV, SATURN) und der FOURIER-Studie (siehe Modul 3 A für eine ausführliche Erklärung dieser Vorgehensweise).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3. Die Patienten erhalten eine maximal tolerierbare Statintherapie zusätzlich zur diätetischen Therapie (definiert als Simvastatin 40 mg oder Atorvastatin 40 mg oder Atorvastatin 80 mg oder je ein äquivalentes Statin).
4. Die Patienten sind in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert.

Die Zielpopulation in AWG B wurde anhand folgender Kriterien bestimmt:

1. Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie.
2. Die Patienten erreichen ihre LDL-C-Ziele nicht (definiert als  $< 70$  mg/dl).
3. Die Patienten hatten in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt oder einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall erlitten oder die Diagnose symptomatische pAVK gestellt bekommen.
4. Die Patienten weisen zusätzlich mindestens einen majoren oder zwei minore Risikofaktoren auf (entsprechend den Risikofaktoren der FOURIER-Studie).
5. Die Patienten erhalten eine maximal tolerierbare Statintherapie zusätzlich zur diätetischen Therapie (definiert als Simvastatin 40 mg oder Atorvastatin 40 mg oder Atorvastatin 80 mg oder je ein äquivalentes Statin).
6. Die Patienten haben einen LDL-C-Wert  $\geq 130$  mg/dl und können damit auch unter Ausschöpfung aller medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen.
7. Die Patienten sind in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert.

Insgesamt stellt die Zielpopulation in AWG B eine Teilpopulation der Zielpopulation in AWG A dar. Die Gesamtpopulation aus AWG A und B ergibt sich daher nicht durch Addition der in AWG A und B präsentierten Populationszahlen. Die Zielpopulation in AWG B ist identisch zur Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in AWG B.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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 bedeutsamen Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko gemäß den Kriterien der FOURIER-Studie <sup>b</sup> , die mit der maximal tolerierbaren Statindosis <sup>c</sup> die LDL-C-Ziele nicht erreichen (Patienten mit LDL-C < 130 mg/dl <sup>d</sup> ).	Beträchtlich	197.269 <sup>e</sup> 95 %-KI [196.412; 198.129]
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko gemäß den Kriterien der FOURIER-Studie <sup>b</sup> , bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung <sup>d</sup> ausgeschöpft sind (Patienten mit LDL-C ≥ 130 mg/dl <sup>e</sup> ).	Beträchtlich	45.008 95 %-KI [44.596; 45.424]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Alle Patienten hatten einen ischämischen Myokardinfarkt oder einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall oder eine symptomatische pAVK und zusätzlich mindestens einen majoren (z.B. Diabetes mellitus Typ II) oder zwei minore (z.B. metabolisches Syndrom und LDL-C ≥ 130 mg/dl oder Nicht-HDL-C ≥ 160 mg/dl) Risikofaktoren.

c: In AWG A weichen die Zielpopulation und die Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen voneinander ab.

d: Alle Patienten wurden für die Bestimmung der Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen mit Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 40 mg oder Atorvastatin 80 mg oder einem äquivalenten Statin behandelt und hatten ein LDL-C ≥ 80 mg/dl. Hierdurch wurde sichergestellt, dass auch eine mögliche Hochtitrierung einer Behandlung mit Simvastatin 40 mg auf eine Behandlung mit Atorvastatin 80 mg nicht zur Erreichung des Zielwertes von < 70 mg/dl LDL-C führen kann.

e: Patienten in AWG A hatten ein LDL-C zwischen 80 und 129 mg/dl. Patienten in AWG B hatten ein LDL-C ≥ 130 mg/dl. Patienten mit einem LDL-C ≥ 130 mg/dl, die mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt werden, können auch nach Ausschöpfung aller medikamentösen (z.B. Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate) und diätetischen Therapien den Zielwert von < 70 mg/dl LDL-C nicht erreichen und kommen daher nur noch für eine Behandlung mit Evolocumab oder eine Lipidapherese infrage.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 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 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	8.507,96 - 11.509,62 <sup>b</sup>	5.562.665.899,24 - 7.525.209.219,51 <sup>c</sup>
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.	8.507,96 - 8.526,44 <sup>d</sup>	382.926.263,70 - 383.758.011,50

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Jahrestherapiekosten-Untergrenze: Evolocumab 420 mg q.m. s.c.; Jahrestherapiekosten-Obergrenze: maximale Kombinationstherapie bestehend aus Evolocumab 140 mg q2w s.c. in Kombination mit Ezetimib 1 x 10 mg q.d. und Colesevelam 6 x 625 mg q.d.  
c: Die Zielpopulation von AWG A entspricht der in der Zulassung von Evolocumab definierten Population und umfasst somit erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.  
d: Jahrestherapiekosten-Untergrenze: Evolocumab 420 mg q.m. s.c.; Jahrestherapiekosten-Obergrenze: Evolocumab 140 mg q2w s.c.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
5.562.665.899,24 - 7.525.209.219,51

Die Zielpopulation von AWG A entspricht der in der Zulassung von Evolocumab definierten Population und umfasst somit erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen. Es ist zu beachten, dass die Zielpopulation in AWG B eine Teilmenge der Zielpopulation in AWG A. Somit stellen die Jahrestherapiekosten der GKV für AWG A bereits die gesamten Jahrestherapiekosten der GKV dar.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen 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)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko gemäß den Kriterien der FOURIER-Studie <sup>b</sup> , die mit der maximal tolerierbaren Statindosis <sup>c</sup> die LDL-C-Ziele nicht erreichen (Patienten mit LDL-C < 130 mg/dl <sup>d</sup> ).	8.507,96 - 11.509,62 <sup>e</sup>	1.678.356.761,24 <sup>f</sup> - 2.270.491.523,68

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko gemäß den Kriterien der FOURIER-Studie <sup>b</sup> , bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung <sup>c</sup> ausgeschöpft sind (Patienten mit LDL-C $\geq$ 130 mg/dl <sup>d</sup> ).	8.507,96 - 8.526,44 <sup>e</sup>	382.926.263,70 - 383.758.011,50

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Alle Patienten hatten einen ischämischen Myokardinfarkt oder einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall oder eine symptomatische pAVK und zusätzlich mindestens einen majoren (z.B. Diabetes mellitus Typ II) oder zwei minore (z.B. metabolisches Syndrom und LDL-C  $\geq$  130 mg/dl oder Nicht-HDL-C  $\geq$  160 mg/dl) Risikofaktoren.

c: Alle Patienten wurden für die Bestimmung der Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen mit Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 40 mg oder Atorvastatin 80 mg oder einem äquivalenten Statin behandelt und hatten ein LDL-C  $\geq$  80 mg/dl. Hierdurch wurde sichergestellt, dass auch eine mögliche Hochtitrierung einer Behandlung mit Simvastatin 40 mg auf eine Behandlung mit Atorvastatin 80 mg nicht zur Erreichung des Zielwertes von  $<$  70 mg/dl LDL-C führen kann.

d: Patienten in AWG A hatten ein LDL-C zwischen 80 und 129 mg/dl. Patienten in AWG B hatten ein LDL-C  $\geq$  130 mg/dl. Patienten mit einem LDL-C  $\geq$  130 mg/dl, die mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt werden, können auch nach Ausschöpfung aller medikamentösen (z.B. Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate) und diätetischen Therapien den Zielwert von  $<$  70 mg/dl LDL-C nicht erreichen und kommen daher nur noch für eine Behandlung mit Evolocumab oder eine Lipidapherese infrage.

e: Jahrestherapiekosten-Untergrenze: Evolocumab 420 mg q.m. s.c.; Jahrestherapiekosten-Obergrenze: maximale Kombinationstherapie bestehend aus Evolocumab 140 mg q2w s.c. in Kombination mit Ezetimib 1 x 10 mg q.d. und Colesevelam 6 x 625 mg q.d.

f: In AWG A weichen die Zielpopulation und die Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen voneinander ab.

g: Jahrestherapiekosten-Untergrenze: Evolocumab 420 mg q.m. s.c.; Jahrestherapiekosten-Obergrenze: Evolocumab 140 mg q2w s.c.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
2.061.283.024,94 - 2.654.249.535,18

Geben Sie in Tabelle 1-17 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)

Tabelle 1-17: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (max. LLT)	Zielpopulation	637,69 - 2.983,18 <sup>b</sup>	416.934.818,84 <sup>c</sup> - 1.950.460.745,15
A	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.	Maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (max. LLT)	Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	637,69 - 2.983,18 <sup>b</sup>	125.796.764,51 <sup>d</sup> - 588.489.231,32

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
B	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.	Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.	Zielpopulation	23.011,82 - 62.965,24 <sup>e</sup>	1.035.715.994,56 - 2.833.939.521,92
		Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.	Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	23.011,82 - 62.965,24 <sup>e</sup>	1.035.715.994,56 - 2.833.939.521,92
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Jahrestherapiekosten-Untergrenze: Ezetimib 1 x 10 mg q.d.; Jahrestherapiekosten-Obergrenze: maximale Kombinationstherapie bestehend aus Ezetimib 1 x 10 mg q.d. und Colesevelam (Cholestagel®) 6 x 625 mg q.d.</p> <p>c: Die Zielpopulation von AWG A entspricht der in der Zulassung von Evolocumab definierten Population und umfasst somit erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.</p> <p>d: In AWG A weichen die Zielpopulation und die Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen voneinander ab.</p> <p>e: Jahrestherapiekosten-Untergrenze: Lipidapherese (zweiwöchentlich mit Sachkostenpauschale der KV Hamburg); Jahrestherapiekosten-Obergrenze: Lipidapherese (wöchentlich mit Sachkostenpauschale der KV Bremen).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

## 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)*

Die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Evolocumab sind für **Anwendungsgebiet A und B** identisch und gelten für beide daher gleichermaßen.

Aus der Fachinformation von Evolocumab ergeben sich 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 gemischten Hyperlipidämie (z.B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.

#### ***Dosierung***

##### *Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen*

Die empfohlene Dosis von Evolocumab ist entweder 140 mg s.c. q2w oder 420 mg s.c. q.m.; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

#### ***Vergessene Einnahme***

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte Repatha® sobald wie möglich nach der versäumten Dosis angewendet werden. Anschließend sollte der zuständige Arzt konsultiert werden, der Auskunft darüber gibt, wann die nächste Dosis geplant werden soll. Der Patient sollte dem neuen Zeitplan genauso folgen, wie es der Arzt empfohlen hat.

#### ***Art der Anwendung***

Evolocumab ist zur s.c. 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 Gabe der 420 mg Dosis erfolgt einmal monatlich durch drei Fertipens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden, oder durch eine einzelne Patrone mit dem automatischen Minidosierer.

---

**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 und jede Patrone sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte das Arzneimittel vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Es sollte der gesamte Inhalt injiziert werden. 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 m<sup>2</sup>) siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Repatha® (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

***Patienten mit Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Repatha® (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

***Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)***

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evolocumab bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Nierenfunktionsstörung***

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurden nicht untersucht. Evolocumab sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (vgl. Patienten mit Nierenfunktionsstörung).

### ***Leberfunktionsstörung***

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.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht. Evolocumab sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (vgl. Patienten mit Leberfunktionsstörung).

### ***Getrockneter Naturkautschuk***

Die Nadelschutzkappe des Fertipens ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, der Allergien verursachen kann.

### ***Natriumgehalt***

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Evolocumab durchgeführt.

Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Statinen und Evolocumab wurde in den klinischen Studien mit Evolocumab beurteilt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Statinen behandelt wurden, wurde ein Anstieg der Clearance von Evolocumab von etwa 20 % beobachtet. Diese erhöhte Clearance wird teilweise durch Statine vermittelt, die die Konzentration von PCSK9 erhöhen, was nicht die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide ungünstig beeinflusste. Es sind keine Anpassungen der Statindosis bei Anwendung in Kombination mit Evolocumab erforderlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Evolocumab und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln als Statinen und Ezetimib durchgeführt.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Evolocumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Evolocumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Evolocumab verzichtet werden soll/die Behandlung mit Evolocumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitäts-Endpunkte bei Expositions-Spiegeln (Area under the Curve, AUC), die viel höher lagen als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Evolocumab hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Überdosierung**

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.