

IQWiG-Berichte – Nr. 636

**Evolocumab  
(heterozygote  
Hypercholesterinämie und  
gemischte Dyslipidämie) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-19  
Version: 1.0  
Stand: 12.06.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.03.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-19

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Michael Freitag, Universität Oldenburg, Oldenburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- André Wilmer
- Lars Beckmann
- Simone Johner
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Vjollcë Olluri
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Evolocumab, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung, NCT01764633

**Keywords:** Evolocumab, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment, NCT01764633

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	15
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	16
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	16
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie nicht infrage kommt</b> .....	<b>17</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	17
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	17
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	17
<b>2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</b> .....	<b>18</b>
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	18
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	20
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	20
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	20
<b>2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>21</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>22</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1) .....	22
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B) .....	23

2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	23
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	24
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	25
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	25
2.7.2.3.2	Studienpool .....	26
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	26
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	26
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	26
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	26
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	26
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	26
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	28
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	28
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	28
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	28
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	28
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>29</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	29
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	29
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>37</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	38
3.2.2	Verbrauch .....	38

3.2.3	Kosten.....	38
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	39
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	39
3.2.6	Versorgungsanteile .....	40
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>42</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>44</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>45</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>51</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Darstellung der Studie FOURIER.....</b>		<b>55</b>
A.1	Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie FOURIER.....	55
A.2	Ergebnisse der Studie FOURIER .....	62
A.2.1	Ergebnisse zu ausgewählten Subgruppen .....	65
A.2.2	Häufige UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs .....	68
<b>Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>		<b>72</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab .....	4
Tabelle 3: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab .....	8
Tabelle 5: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	21
Tabelle 6: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	43
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	44
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient .....	45
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	56
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	58
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	59
Tabelle 12: Lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	60
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	61
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	62
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	63
Tabelle 16: Ergebnisse (ergänzender Endpunkt: LDL-C zu Woche 120) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	64
Tabelle 17: Subgruppe Region (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	65
Tabelle 18: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 3$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	68
Tabelle 19: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	70
Tabelle 20: Häufige UEs, die zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT $\geq 0,1$ % Ereignisse in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie .....	71

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mittlere Veränderung des LDL-C-Werts in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvsitedate und der Behandlung in der Studie FOURIER .....	13
Abbildung 2: Ergebnisse zum Kombinationsendpunkt und zu den einzelnen Komponenten zum Vergleich Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie nach dem Subgruppenmerkmal Region in der Studie FOURIER; Effektmaß Hazard Ratio (eigene Berechnung) .....	66
Abbildung 3: Ergebnisse zur Gesamtmortalität zum Vergleich Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie nach dem Subgruppenmerkmal Region in der Studie FOURIER; Effektmaß Hazard Ratio (eigene Berechnung) .....	67



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein höherer Dichte)
HDL-C	HDL-Cholesterin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
LDL-C	LDL-Cholesterin
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardized Reporting of secondary Data Analyses (standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen)

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 16.09.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie ist nicht Gegenstand dieser Bewertung (siehe Bewertung A15-38 [1]).

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A und Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [2]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 16.09.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

Evolocumab ist auch für die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zugelassen. Diese Indikation ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt <sup>b</sup>	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
2	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-hemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
3	Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapie-refraktären Verläufen) <sup>c</sup> ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis.  
c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt (Fragestellung 1), ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab.

Für Fragestellung 1 nennt der pU eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings grenzt er in den weiteren Angaben im Dossier die medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung auf Ezetimib als primäre Therapieoption ein. Diese Eingrenzung ist inhaltlich nicht sinnvoll und entspricht nicht der Festlegung des G-BA. Ihr wird daher nicht gefolgt. Für Fragestellung 3 folgt der pU bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA. Fragestellung 2 ist kein Bestandteil des Dossiers des pU. Der pU begründet dies mit dem Fehlen von Daten, die in einem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden würden.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen. Auch für Fragestellung 3, für die der pU eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen festlegt, wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie eine längere Studiendauer als sinnvoll erachtet, um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt***

Für Fragestellung 1 legt der pU 1 doppelblinde, multizentrische RCT (FOURIER) zum Vergleich von Evolocumab vs. Placebo, jeweils in Kombination mit einer stabilen lipidsenkenden Hintergrundtherapie, vor.

Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, abzuleiten.

- Zum einen war nicht sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten, was Voraussetzung für eine zulassungsgemäße Anwendung von Evolocumab ist.
- Zum anderen entspricht der Komparator in der Studie nicht der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung. Entsprechend der Fragestellung (Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen) bedarf es für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Eskalation der bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der FOURIER-Studie jedoch nicht gegeben.

Damit liegen für Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt***

Fragestellung 2 ist nicht Bestandteil des Dossiers des pU. Es liegen somit keine Daten für eine Nutzenbewertung vor. Daraus ergibt sich für Fragestellung 2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind***

Für Fragestellung 3 legt der pU 1 sechswöchige randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (APHERESE) zum Vergleich von Evolocumab vs. LDL-Apherese, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden medikamentösen Hintergrundtherapie, vor. Diese Studie ist aufgrund der kurzen Dauer der randomisierten Studienphase von nur 6 Wochen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, abzuleiten. Auch für diese Patientenpopulation wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie eine längere Studiendauer als sinnvoll erachtet, um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

Damit liegen für Fragestellung 3 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für keine der 3 Fragestellungen belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Evolocumab.

Tabelle 3: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt <sup>b</sup>	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) <sup>c</sup> ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis.</p> <p>c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

Evolocumab ist auch für die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zugelassen. Diese Indikation ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt <sup>b</sup>	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
2	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-hemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
3	Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapie-refraktären Verläufen) <sup>c</sup> ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [4]. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis [5].  
c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann [6].  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt (Fragestellung 1), ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab [5].

Für Fragestellung 1 nennt der pU zwar eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings grenzt er in den weiteren Angaben im Dossier die medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung auf Ezetimib als primäre Therapieoption ein. Diese Eingrenzung ist inhaltlich nicht sinnvoll und entspricht nicht der Festlegung des G-BA. Ihr wird daher nicht gefolgt. Für Fragestellung 3 folgt der pU bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Fragestellung 2 ist kein Bestandteil des Dossiers des pU. Der pU begründet dies mit dem Fehlen von Daten, die in einem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden würden.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen. Auch für Fragestellung 3, für die der pU eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen festlegt, wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie eine längere Studiendauer als sinnvoll erachtet, um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

## **2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt**

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 01.03.2018)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 01.03.2018)
- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 01.03.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 21.03.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **Studienpool des pU**

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung für Fragestellung 1 identifizierte der pU 1 randomisierte, kontrollierte Studie (FOURIER [7-10]). Die Studie FOURIER ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dafür sind insbesondere folgende Gründe ausschlaggebend:

- falsche Population (es war nicht sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten) und
- falsche Vergleichstherapie (der Komparator entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Dies wird nachfolgend im Detail begründet.

### **Beschreibung der Studie FOURIER**

Die Studie FOURIER ist eine doppelblinde, multizentrische RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit klinisch manifester kardiovaskulärer Vor-erkrankung und mindestens 1 weiteren sehr hohen oder mindestens 2 weiteren sonstigen Risikofaktoren.

Nach einem initialen Screening erfolgte eine Präbehandlungsphase von maximal 15 Wochen, in der alle Patientinnen und Patienten auf eine entsprechend der Leitlinien der lokalen Fachgesellschaften patientenindividuell optimierte lipidsenkende Therapie eingestellt werden sollten. Bei einer über 4 Wochen stabilen lipidsenkenden Therapie und LDL-Choles-

terin(LDL-C)-Werten  $\geq 70$  mg/dl oder Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin(Nicht-HDL-C)-Werten  $\geq 100$  mg/dl, wurden die Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert. Insgesamt wurden 27 654 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Evolocumab oder Placebo randomisiert, jeweils in Kombination mit der stabilen lipidsenkenden Hintergrundtherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt, definiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten 1 der folgenden 5 Ereignisse: kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Myokardinfarkt und tödlicher Schlaganfall), nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronare Revaskularisation. Sekundärer „Schlüsselendpunkt“ war ebenfalls ein kombinierter Endpunkt, definiert als Zeit bis zum 1. Auftreten 1 der folgenden 3 Ereignisse: kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Myokardinfarkt und tödlicher Schlaganfall), nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Neben kardiovaskulären Ereignissen wurden außerdem Veränderungen der Lipidwerte und Nebenwirkungen erhoben. Die Charakteristika der Studie sind in Anhang A.1 dargestellt.

### **Falsche Population (Vorthherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis nicht sichergestellt)**

Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis [5].

In der Studie FOURIER sollte die lipidsenkende Therapie während der Screeningphase (also vor Randomisierung) durch den Arzt individuell optimiert werden. Voraussetzung für den Einschluss in die randomisierte Phase der Studie FOURIER war eine tägliche Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent<sup>1</sup>, empfohlen wurde eine tägliche Statindosis von mindestens 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent<sup>1</sup>. Für Patientinnen und Patienten, die die empfohlene Dosis von mindestens 40 mg Atorvastatin nicht erhielten, musste der Arzt dies begründen (allerdings nur, wenn der LDL-C Spiegel  $> 100$  mg/dl lag [siehe auch Anhang A.1, Tabelle 10]). Eine mögliche Begründung war laut Erfassungsbogen (Case Report Form) zum Beispiel die Erreichung des individuellen Lipidzielwerts der Patientin oder des Patienten.

Aus diesen Einschlusskriterien ergeben sich mit Hinblick auf die oben genannten Anwendungsvoraussetzungen von Evolocumab die im Folgenden beschriebenen 2 Probleme:

- 1) Die in der Studie empfohlene Statindosis von täglich mindestens 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent kann nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden, da die zugelassene tägliche Maximaldosis laut Fachinformation ohne Einschränkungen für Atorvastatin 80 mg und für Rosuvastatin 20 mg beträgt [11,12]. Dies entspricht jeweils

---

<sup>1</sup> 20 mg Atorvastatin Äquivalent entsprechen 40 mg Simvastatin, 5 mg Rosuvastatin oder 4 mg Pitavastatin; mindestens 40 mg Atorvastatin Äquivalent entsprechen 80 mg Simvastatin oder mindestens 10 mg Rosuvastatin

dem Doppelten der in der Studie empfohlenen Dosis. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass lediglich ein Anteil von 29 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die maximale Statindosis von 80 mg Atorvastatin oder Äquivalent erhielt und damit nachweislich der Fragestellung entspricht (siehe auch Anhang A.1, Tabelle 12). Weitere 5 % erhielten Statine in Kombination mit Ezetimib, Informationen zur Höhe der Statindosis liegen nicht vor. Selbst unter der Annahme, dass diese Patientinnen und Patienten entsprechend der Anwendungsvoraussetzung von Ezetimib bereits eine maximal tolerierte Statindosis erhielten, entspräche insgesamt nur gut ein Drittel (34 %) der Studienpopulation der Fragestellung. Die weitaus überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten hat nicht die maximale Statindosis erhalten (ca. 39 % eine Statindosis von 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent, ca. 26 % eine Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent). Eine Begründung für die nicht maximale Dosierung war im Rahmen der Studie nur bei einer Gabe von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent gefordert, diese wird durch den pU nicht vorgelegt. Für die Patientinnen und Patienten mit 20 bzw. 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass sie eine maximal tolerierbare Statindosis erhielten.

- 2) Alle Patientinnen und Patienten, für die der Arzt eine niedrige Statindosis mit dem Erreichen der individuellen Lipidzielwerte begründet, sind nicht für eine Behandlung mit Evolocumab zugelassen und entsprechen damit in jedem Fall nicht der Fragestellung. Daten zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Studie legt der pU nicht vor.

Insgesamt entspricht nur weniger als 1 Drittel der in die FOURIER-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nachweislich der vorliegenden Fragestellung. Für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der FOURIER-Studie ist nicht nachgewiesen, dass sie eine maximal tolerierbare Statindosis erhielten. Im Gegenteil war im Design der FOURIER-Studie explizit vorgesehen, dass eine submaximale Statindosis bei Erreichen individueller Therapieziele ausreichend sein konnte. Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten, bei denen nachweislich eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie bestand, legt der pU nicht vor.

### **Falsche Vergleichstherapie (Festlegung des G-BA nicht umgesetzt)**

Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Entsprechend der Fragestellung (Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen) bedarf es für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der FOURIER-Studie jedoch nicht gegeben.

In der FOURIER-Studie sollte die lipidsenkende Therapie vor Randomisierung patientenindividuell optimiert werden. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu dieser stabilen Hintergrundtherapie entweder Evolocumab oder Placebo. Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, nahmen zum Zeitpunkt der Randomisierung jedoch nur etwa 29 % der

Patientinnen und Patienten die maximale Statindosis ein und für die restliche Studienpopulation war nicht sichergestellt, dass es sich jeweils um die maximal tolerierte Statindosis handelte. Weitere lipidsenkende Therapien neben Statinen erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung nur wenige Patientinnen und Patienten: lediglich 5 % erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Statin und Ezetimib, knapp 3 % Fibrate, 0,5 % Nikotinsäurederivate und 0,1 % Anionenaustauscher (siehe Anhang A.1 Tabelle 12).

Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte während der gesamten Studie in beiden Therapiarmen unverändert bleiben und durfte nur in Ausnahmefällen und nach Rücksprache mit dem pU angepasst werden. Dass im Placeboarm somit keine Therapieeskalation möglich war, spiegelt sich auch in den Studienergebnissen wider: Während des Studienverlaufs wurde die lipidsenkende Therapie nur bei einem Bruchteil der Patientinnen und Patienten weiter eskaliert. Laut Studienunterlagen kam es lediglich bei 1,0 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm zu einer Hochtitration der Statindosis. Andere Statine als Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin waren nicht erlaubt. Eine Therapie mit Ezetimib begann nur 1,1 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm [13]. Die in Abbildung 1 dargestellten Studienergebnisse zum Verlauf der LDL-C-Werte nach Randomisierung bestätigen ebenfalls, dass im Placeboarm während des Studienverlaufs keine weiteren medikamentösen Maßnahmen zur Lipidsenkung ergriffen wurden.

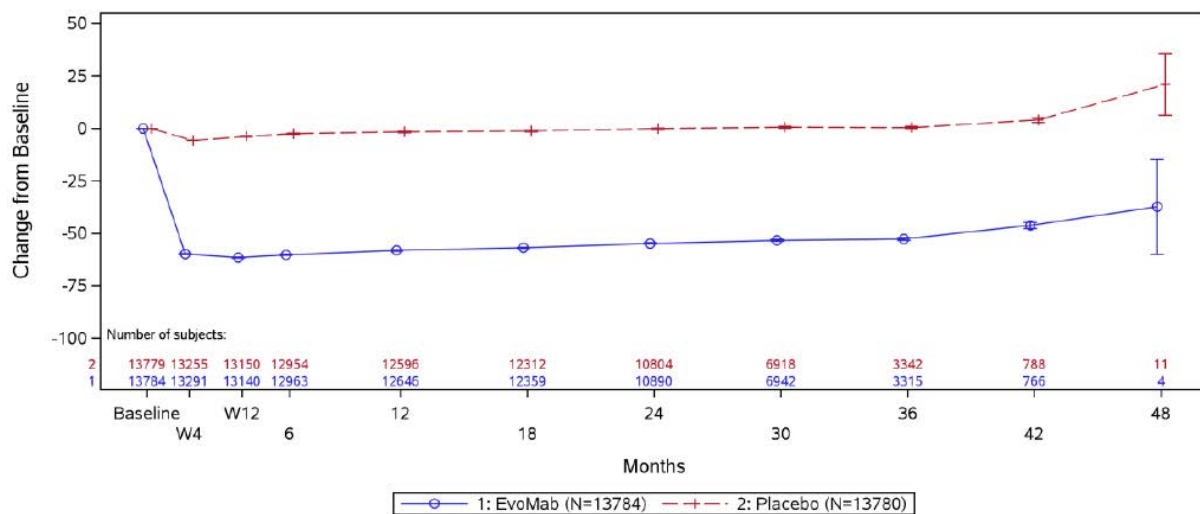


Abbildung 1: Mittlere Veränderung des LDL-C-Werts in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvisite und der Behandlung in der Studie FOURIER

Letztlich erfolgte in der Studie daher ein Vergleich von Evolocumab versus Placebo. Für einen adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätetischen Therapie wäre es erforderlich gewesen, in der Placebogruppe die lipidsenkende Hintergrundtherapie patientenindividuell weiter zu optimieren, beispielsweise durch eine Dosisanpassung, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkers oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie.

Insgesamt entspricht die Behandlung im Kontrollarm der FOURIER-Studie damit nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung. Somit wäre die Studie selbst dann nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, wenn sich eine Teilpopulation abgrenzen ließe, die zuvor eine maximal tolerierbare Statintherapie erhalten hatte (siehe oben).

Das Vorgehen des pU, die Studie FOURIER als relevant für die Fragestellung 1 heranzuziehen, widerspricht dessen ungeachtet seinem eigenen Vorgehen im Dossier zur Erstbewertung von Evolocumab [14]. Der Vergleich von Evolocumab mit Placebo als Add-on zu einer stabilen lipidsenkenden Hintergrundtherapie in der FOURIER-Studie entspricht der Behandlung im Kontrollarm der Studie DESCARTES [15]. Diese wurde vom pU im ersten Dossier zur Nutzenbewertung von Evolocumab nicht zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen, mit der Begründung, dass es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt. Auch im Beschluss des G-BA wurde festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Studie nicht umgesetzt wurde [16].

### **Ergänzende Betrachtung der Ergebnisse der Studie FOURIER**

Ungeachtet der fehlenden Relevanz der Ergebnisse der Studie FOURIER für die vorliegende Nutzenbewertung, werden diese ergänzend in Anhang A.2 dargestellt.

#### ***Primärer und sekundärer Kombinationsendpunkt in der Studie FOURIER***

Der pU stellt in Modul 4 A die Ergebnisse des primär erhobenen Kombinationsendpunkts (definiert als Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, zur Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronaren Revaskularisation) und des sekundär erhobenen Kombinationsendpunkts (definiert als Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) dar. Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie vereint Komponenten mit unterschiedlicher klinischer Bedeutung, so hat die Mortalität aufgrund von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen eine andere Bedeutung bzw. Schwere für die Patientinnen und Patienten als beispielsweise eine Hospitalisierung. Zudem ist für die Komponente zu koronaren Revaskularisationen nicht nachvollziehbar, inwiefern diese dringend indiziert waren. Aus diesem Grund werden in Anhang A.2 nur Ergebnisse zum sekundären kombinierten Endpunkt und dessen Einzelkomponenten sowie weiteren patientenrelevanten Endpunkten dargestellt.

#### ***Ergebnisse der Studie FOURIER***

Die Ergebnisse der Studie FOURIER zeigen für die Gesamtpopulation im sekundären kombinierten Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied (weniger Ereignisse unter Evolocumab). Dieser Unterschied ist hauptsächlich auf die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall zurückzuführen, während sich für die kardiovaskuläre Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Dabei zeigt sich für diesen Kombinationsendpunkt eine relevante Effektmodifikation durch das

Subgruppenmerkmal geografische Region. Diese wird im folgenden Abschnitt ausführlicher beschrieben.

Für die Gesamtmortalität sowie für die Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

### ***Relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region***

Die Studie FOURIER wurde multizentrisch in insgesamt 1242 Zentren in Europa, Nordamerika, Lateinamerika und im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Es ist daher von einer heterogenen Versorgungsqualität auszugehen. Dies gilt insbesondere für die patientenindividuelle Optimierung der lipidsenkenden Therapie in der Screeningphase, die unter Berücksichtigung der Leitlinien der lokalen Fachgesellschaften erfolgen sollte. Informationen hierzu, z. B. zur lipidsenkenden Hintergrundtherapie nach Region, liegen nicht vor.

Bei der Betrachtung von Subgruppenergebnissen zum sekundären kombinierten Endpunkt zeigt sich die geografische Region als relevanter Effektmodifikator. Für Europa und Lateinamerika liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, während sich für Nordamerika und den asiatisch-pazifischen Raum ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Evolocumab gegenüber der Vergleichstherapie zeigt (Anhang A.2, Tabelle 17). Diese heterogenen Ergebnisse für die beiden größten Teilpopulationen der Studie, Europa und Nordamerika, sind vor allem bedingt durch die Ergebnisse der Endpunktkomponenten zu den kardialen Ereignissen (Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod), kaum durch zerebrale Ereignisse (siehe Anhang A.2, Abbildung 2). Der Vorteil von Evolocumab im Vergleich zu Placebo ist für den Endpunkt Myokardinfarkt für Nordamerika deutlich ausgeprägter als für Europa. Auffällig ist dabei eine wesentlich höhere Rate von Myokardinfarkten im Kontrollarm der Subgruppe Nordamerika im Vergleich zu Europa (7,4 % zu 4,3 %), was auf eine unterschiedliche Versorgungsqualität oder ein unterschiedliches Basisrisiko hindeutet. Für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod sind die Effekte sogar entgegengerichtet (Effektschätzung in Europa zuungunsten von Evolocumab). Dieser deutliche Unterschied in den nicht gleichgerichteten Ergebnissen zum kardiovaskulären Tod dieser beiden Subgruppen zeigt sich auch in den Subgruppenergebnissen zur Gesamtmortalität (siehe Anhang A.2, Abbildung 3).

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.



### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Evolocumab ableitet.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie nicht infrage kommt**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, ist nicht Teil des Dossiers des pU. Der pU begründet dies mit dem Fehlen von Daten, die in einem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden würden. Es liegen somit keine Daten für eine Nutzenbewertung vor.

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, vorgelegt. Daraus ergibt sich für diese Fragestellung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab für diese Fragestellung nicht belegt.

### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind**

### **2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 01.03.2018)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 01.03.2018)
- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 01.03.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 21.03.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **Studienpool des pU**

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung für Fragestellung 3 identifizierte der pU 1 randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (APHERESE [17]). Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, abzuleiten. Dies liegt maßgeblich an der zu kurzen randomisierten Studiendauer von nur 6 Wochen. Zusätzlich ist fraglich, ob die Population der APHERESE-Studie der vorliegenden Fragestellung entspricht. Beides wird nachfolgend im Detail begründet.

Die Studie APHERESE gliedert sich in eine randomisierte Phase von 6 Wochen und 1 einarmige Folgebehandlung mit Evolocumab von 18 Wochen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten die bereits seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening eine LDL-Apherese erhielten. Ausschlusskriterium war eine homozygote familiäre Hypercholesterinämie. Insgesamt wurden 39 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf Evolocumab (2-wöchentliche Gabe) oder LDL-Apherese (wöchentlich oder 2-wöchentlich), jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden medikamentösen Hintergrundtherapie, randomisiert. Die lipidsenkende medikamentöse Hintergrundtherapie sollte laut Studienunterlagen während der gesamten Dauer der APHERESE-Studie unverändert bleiben. Primäres Ziel der Studie war es, den Effekt von Evolocumab auf die mögliche Vermeidung einer LDL-Apherese nach 4 Wochen zu untersuchen, operationalisiert als ein LDL-C-Wert von unter 100 mg/dl nach 4 Wochen Behandlung. Zudem wurde der Effekt von Evolocumab (bzw. der antizipierten Reduktion der Notwendigkeit einer LDL-Apherese) auf die Ver-

änderung des LDL-C-Werts und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Nebenwirkungen wurden ebenfalls erhoben.

Aufgrund der kurzen Dauer der randomisierten Studienphase von insgesamt nur 6 Wochen ist die Studie APHERESE für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet. Evolocumab ist für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung zur kardiovaskulären Risikoreduktion vorgesehen. Des Weiteren war das Hauptziel der Evolocumab-Therapie in der APHERESE-Studie die Vermeidung einer LDL-Apherese, die an das Erreichen eines vorab definierten LDL-C-Zielwerts gekoppelt war. Unabhängig von der klinischen Relevanz dieses Zielwerts in der vorliegenden Population sind für die Untersuchung der langfristigen Einhaltung dieser Werte und damit der Möglichkeit des andauernden Verzichts auf eine LDL-Apherese Studien über einen deutlich längeren Zeitraum erforderlich. Dies gilt insbesondere für die in der vorliegenden Fragestellung untersuchte Population von Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die damit einen therapierefraktären Verlauf aufweisen. Ein Beobachtungszeitraum von 6 Wochen im randomisierten Vergleich lässt keinerlei Aussagen über eine langfristige Behandlung, weder mit Evolocumab noch mit der Vergleichstherapie (Apherese) zu. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechend vergleichbarer Verfahren im Anwendungsgebiet [1,18] sowie entsprechend des Beschlusses des G-BA [19] auch in dieser Population vor dem Hintergrund einer Dauertherapie eine längere Studiendauer als sinnvoll erachtet, um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Neben der entscheidenden Problematik der zu kurzen Studiendauer ist zudem fraglich, ob die Population der APHERESE-Studie der vorliegenden Fragestellung entspricht, die voraussetzt, dass die LDL-Apherese als Ultima Ratio eingesetzt wird. Das Kriterium, dass die Patientinnen und Patienten bereits eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben, war kein Einschlusskriterium der Studie. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass 17,9 % der Patientinnen und Patienten trotz Nichterreichen der individuellen LDL-C-Zielwerte von unter 100 mg/dl gar keine medikamentöse lipidsenkende Therapie erhielten. 15,4 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Statintherapie, die weniger als 40 mg Atorvastatin oder weniger als 20 mg Rosuvastatin täglich entsprach. Zwar musste der Arzt in diesen Fällen begründen, warum keine höhere Dosis gewählt wurde, diese Gründe liegen jedoch in den Studienunterlagen nicht vor. Lediglich für gut ein Drittel der Patientinnen und Patienten, nämlich diejenigen, die eine „low intensity“ oder gar keine Statintherapie erhielten (38,5 %), gibt der pU an, dass diese eine Statinintoleranz aufwiesen. 46,2 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Statindosis, die in der Studie zwar als Statintherapie hoher Intensität („high intensity“) bezeichnet wurde. Dies umfasste jedoch auch eine Statindosis, die mit 40 mg Atorvastatin nur der Hälfte der möglichen Maximaldosis entspricht, sodass nicht per se von einer maximal tolerierbaren Statindosis ausgegangen werden kann. Als andere lipidsenkende Therapien erhielten 5,1 % der Patientinnen und Patienten Anionenaustauscher,

17,9 % Fenofibrat und 61,5 % weitere lipidsenkende Therapien, darunter 51,3 % Ezetimib. Angaben dazu, ob diese Lipidsenker allein, zusätzlich zur Statintherapie oder gar in Kombination gegeben wurden, liegen nicht vor. In Konsequenz wurde damit möglicherweise bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten die LDL-Apherese nicht als Ultima Ratio eingesetzt, oder aber es wurde zwischenzeitlich die medikamentöse Behandlung aufgrund der bestehenden Behandlung mit LDL-Apherese reduziert. In letzterem Fall wäre es jedoch sinnvoll gewesen, eine Eskalation der medikamentösen Therapie im LDL-Apherese-Arm zu ermöglichen, da die APHERESE-Studie das Einsparpotenzial für LDL-Apherese durch Eskalation der medikamentösen Therapie untersuchen sollte und dies dann auch im Vergleichsarm für einen fairen Vergleich notwendig gewesen wäre.

### **2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, vorgelegt. Daraus ergibt sich für diese Fragestellung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab für diese Fragestellung nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit (sehr) hohem kardiovaskulärem Risiko einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Evolocumab ableitet.

### **2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## 2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie dar.

Tabelle 5: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt <sup>b</sup>	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) <sup>c</sup> ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [4]. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis [5].  c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann [6].  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt) ist kein Bestandteil des Dossiers des pU. Die Kommentierung in den folgenden Abschnitten beschränkt sich daher auf die Angaben des pU zu den Fragestellungen 1 und 3.

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils in Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) benennt der pU zwar als zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, was der Festlegung des G-BA entspricht. Im Folgenden beschreibt der pU jedoch, dass für die medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung vor allem Ezetimib und nachfolgend gegebenenfalls Anionenaustauscher und Fibrate infrage kämen. Statine seien nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da der Einsatz von Evolocumab für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, erst nach einer Therapie mit der maximal tolerierbaren Statindosis angezeigt sei. Dieser Eingrenzung wird nicht gefolgt. Der G-BA hat explizit keine spezifische Therapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit im Sinne einer bestmöglichen patientenindividuell optimierten und maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zu interpretieren. Statine stellen den Standard der Versorgung im Anwendungsgebiet (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) dar. Somit sind Statine für diese Fragestellung Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Eingrenzung des pU aber ohne Konsequenz, weil er keine Studie zu anderen Therapieoptionen ausgeschlossen hat.

Für Fragestellung 3 nennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie die Lipidapherese ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie zur Lipidsenkung. Zusätzlich sind laut pU die Vorgaben der AM-RL Anlage III sowie der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung zu beachten. Diese besagen, dass eine LDL-Apherese nur bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie indiziert ist, bei denen grundsätzlich mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Der pU folgt damit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

## **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B)**

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellungen des pU sind es, den Zusatznutzen von Evolocumab zu bewerten

- 1) im Vergleich zu einer maximal tolerierbaren diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die die LDL-C-Ziele nicht erreichen (entspricht Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung).
- 2) im Vergleich zur Lipidapherese bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (entspricht Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Den Fragestellungen des pU wird weitgehend gefolgt. Nicht sachgerecht ist, dass der pU die Fragestellungen jeweils auf die von ihm in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie FOURIER beziehungsweise APHERESE begrenzt. Einschränkungen, die sich daraus für die Patientenpopulation ergeben, spiegeln sich auch in den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wider und werden im Folgenden beschrieben. Für Fragestellung 3 gibt der pU weiterhin an, dass nur Patientinnen und Patienten betrachtet werden, die Statine vertragen. Dies ist nicht sachgerecht, da Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, nach Ausschöpfung aller anderen medikamentösen lipidsenkenden Therapien sowie diätetischen Optionen ebenfalls für eine LDL-Apherese infrage kommen.

#### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf die folgenden Punkte gefolgt.

#### ***Patientenpopulation***

Der pU schränkt die Patientenpopulation für beide Fragestellungen auf Patientinnen und Patienten mit einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko ein. Dabei handelt es sich laut pU bei Fragestellung 1 um Patientinnen und Patienten, die eine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (vorangegangener Myokardinfarkt oder Schlaganfall, symptomatische pAVK) aufweisen. Diese Einschränkung ist zu eng gefasst, da laut Anlage III der AM-RL auch Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko, d. h. „über 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“, für eine Behandlung mit



Lipidsenkern infrage kommen und damit zur relevanten Patientenpopulation gehören. Darüber hinaus erweitert der pU die Patientenpopulation von der durch die Zulassung von Evolocumab geforderten Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis auf die Möglichkeit der Kombination des Statins mit Ezetimib. Dies ist keine Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab in der Patientenpopulation der Fragestellung 1.

### ***Studiendauer***

Für Fragestellung 3 legt der pU eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen fest. Er begründet dies damit, dass das Erreichen des primären Endpunkts (Vermeidung der LDL-Apherese) aufgrund von Ergebnissen anderer Studien bereits nach 4 bis 6 Wochen zu erwarten sei. Eine starke Senkung des LDL-C-Werts durch eine Behandlung mit Evolocumab träte bei nahezu allen Patienten bereits nach 4 Wochen ein. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Wie in Abschnitt 2.5 beschrieben, handelt es sich auch in Fragestellung 3 um die Bewertung von Evolocumab als Dauertherapie für eine chronische Erkrankung in einer Patientenpopulation mit therapierefraktärem Verlauf. Unabhängig von der Plausibilität der Annahme eines LDL-senkenden Effekts nach 4 Wochen Behandlung mit Evolocumab aufgrund von Ergebnissen aus weiteren Studien, ist die entscheidende Frage für die Bestimmung der Studiendauer die Nachhaltigkeit des Effekts. Für die Untersuchung langfristiger und anhaltender Behandlungseffekte von Evolocumab in der beschriebenen Patientenpopulation sind Studien mit einer deutlich längeren Studiendauer (i. d. R. mindestens 1 Jahr) erforderlich. Abweichend von den Festlegungen des pU wird in der vorliegenden Bewertung vor dem Hintergrund einer Dauertherapie auch für Fragestellung 3 eine längere Studiendauer als sinnvoll erachtet.

Wie der pU selbst im Modul 4 B feststellt, fordert auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten, wobei eine Studiendauer von 12 Monaten empfohlen wird [20]. Auch der pU hatte in Übereinstimmung hiermit im Dossier zur Erstbewertung von Evolocumab [14] beschrieben, dass die Dauer von Studien für lipidsenkende Therapien mindestens 12 Wochen betragen muss, da dies als Mindestzeitraum erachtet wird, um patientenrelevante Veränderungen zu beobachten.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in den Modulen 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Es ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevanten RCTs.

### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Nutzenbewertung für Fragestellung 1 besteht aus der Studie FOURIER. Diese Studie ist aus den in Abschnitt 2.3 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Der Studienpool des pU für Fragestellung 3 besteht aus der Studie APHERESE. Die Studie ist aus den in Abschnitt 2.5 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5). Die Ausführungen des pU in Modul 4 A und 4 B zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) bezieht sich der pU in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegte Studie FOURIER.

Für Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) bezieht sich der pU auf die Studie APHERESE.

Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3 und 2.5) und werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers. Fragestellung 2, Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, ist nicht Bestandteil des Dossiers des pU.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt (Fragestellung 1), basiert auf den Ergebnissen der FOURIER-Studie. Der pU leitet aus den Ergebnissen dieser Studie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 3), basiert die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Evolocumab auf den Ergebnissen der APHERESE-Studie. Der pU leitet aus den Ergebnissen dieser Studie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine für die Beantwortung der Fragestellungen 1 und 3 relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung ist den Abschnitten 2.3 und 2.5 zu entnehmen.

## **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab eingesetzt.

### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Evolocumab herangezogen.

### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Bewertung von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wird, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

### 3 Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) und der gemischten Dyslipidämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation für Evolocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder die eine Statinintoleranz oder -kontraindikation aufweisen [5].

Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 3 Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt (Fragestellung 1),
- Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt (Fragestellung 2) und
- Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 3).

Die Fragestellung 2 wird vom pU nicht berücksichtigt.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf insbesondere bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Ziele nicht erreichen. Durch schnelle, größtmögliche und langanhaltende Senkung der LDL-C-Werte sollte das patientenindividuelle kardiovaskuläre Risikoprofil verbessert und kardiovaskulären Folgekomplikationen vorgebeugt werden.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zunächst stellt der pU verschiedene Studien aus einer orientierenden Recherche zur Epidemiologie der Erkrankung vor. Er schreibt, dass in diesen Studien die Daten erheblich variieren, insbesondere aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen, Definitionen der

Erkrankung und Bezugszeiträume sowie unterschiedlichem methodischen Vorgehen zur Prävalenzbestimmung [21-25]. Der pU gibt an, dass aufgrund dieser Heterogenität eine valide Abschätzung der Zielpopulation auf Grundlage öffentlich zugänglicher Daten nicht möglich sei. Daher legt er eine nicht interventionelle Datenbankstudie auf Basis der Daten des IMS Disease Analyzer für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation vor [26]. Diese wurde in dieser Studie anhand von Arzneimittelverschreibungsdaten ermittelt. Dabei wurde eine Stichprobe von 770 Praxen mit 946 Hausärztinnen und -ärzten aus einem Panel von 2500 Praxen ausgewählt.

### **Fragestellung 1**

Für die Fragestellung 1 legt der pU folgende Kriterien zur Selektion der Patientinnen und Patienten fest:

- a) erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie
- b) Die Patientinnen und Patienten erreichen ihre LDL-C-Ziele nicht.
- c) Die Patientinnen und Patienten erhalten eine maximal tolerierbare Statintherapie zusätzlich zur diätischen Therapie.
- d) Die Patientinnen und Patienten sind in der GKV versichert.

Dabei geht er im Einzelnen in folgenden Schritten vor:

#### **Zu Kriterium a (Diagnose im Anwendungsgebiet)**

Die Studie umfasst Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einer gemäß der Internationalen-statistischen-Klassifikation-der-Krankheiten-und-verwandter-Gesundheitsprobleme-10(ICD-10)-codierten Diagnose für primäre Hypercholesterinämie (E78.0) oder gemischte Dyslipidämie (E78.2, E78.4, E78.5, E78.8 und E78.9) im Zeitraum (April 2016 bis März 2017).

Zunächst bestimmt der pU einen Hochrechnungsfaktor indem er das Verhältnis der Gesamtzahl an Ärztinnen und Ärzten in Deutschland für das Jahr 2016 (53 703) und der Anzahl an in der Stichprobe eingeschlossenen Ärztinnen und Ärzte (946) bildet. Zusätzlich nimmt er an, dass 18,6 % der Patientinnen und Patienten mehrere Ärztinnen und Ärzte zur Abklärung und Behandlung der Krankheit aufsuchen. Dementsprechend erhält er einen Hochrechnungsfaktor von 46,2 ( $[53.703/946] * [1-0,186]$ ).

Anschließend multipliziert der pU diesen Hochrechnungsfaktor mit der in der IMS-Disease-Analyzer-Datenbank identifizierten Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer ICD-10-Diagnose für eine Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie und erhält eine Anzahl von 7 003 521 Patientinnen und Patienten in Deutschland.

**Zu Kriterium b (Erreichen der LDL-C-Zielwerte)**

Für die Umsetzung des Kriteriums b berücksichtigt der pU zunächst alle Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten LDL-C-Wert (hochgerechnet für Deutschland 4 305 483 Patientinnen und Patienten). Anschließend wählt er diejenigen aus, die einen LDL-C-Wert von 80 mg/dl nicht unterschreiten. Dem gewählten LDL-C-Wert von  $\geq 80$  mg/dl liegen u. a. folgende Überlegungen des pU zugrunde:

- Die Erreichung des LDL-C-Zielwerts von 70 mg/dl sollte als ein Mindestkriterium für die Prävention von weiteren kardiovaskulären Ereignissen bei Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko interpretiert werden [27,28].
- Im Weiteren werden damit Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mit einer moderaten Statindosis im Sinne von Simvastatin 40 mg oder einem nach LDL-C Senkungspotenzial äquivalenten Statin (Atorvastatin 20 mg, Lovastatin 80 mg, Pitavastatin 4 mg, Rosuvastatin 5 mg) behandelt wurden. Der pU geht davon aus, dass eine moderate Statindosis auch eine maximal tolerierbare Statindosis darstellen kann.
- Zudem berücksichtigt der pU eine mögliche Statinhochtitration. Diese Eingrenzung unterliegt der Annahme, dass eine Behandlung mit Simvastatin 40 mg oder einem Äquivalent in 2 Schritten auf eine maximale Statintherapie mit Atorvastatin 80 mg oder einem Äquivalent hochtitriert werden kann. Beide Schritte führen gemäß pU zu einer maximalen Senkung des LDL-C-Werts von im Mittel 6 %. Demnach können Patientinnen und Patienten mit einem LDL-C-Wert  $\geq 80$  mg/dl, die mit Simvastatin 40 mg oder einem Äquivalent behandelt werden, den LDL-C-Zielwert von  $< 70$  mg/dl nicht erreichen.

Somit schließt der pU alle Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten LDL-C-Wert von  $\geq 80$  mg/dl in die Quantifizierung der Zielpopulation mit ein und erhält hochgerechnet für Deutschland eine Anzahl von 3 735 072 Patientinnen und Patienten.

**Zu Kriterium c (maximal verträgliche Statintherapie)**

Aus der Patientengruppe mit einem LDL-C-Wert  $\geq 80$  mg/dl, grenzt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die mindestens mit

- Simvastatin 40 mg,
- einem vom pU annähernd äquivalent angenommenem Statin (Simvastatin 60 mg, Atorvastatin 20 mg, Atorvastatin 30 mg, Lovastatin 80 mg, Pitavastatin 4 mg, Rosuvastatin 5 mg) oder
- mit einer höheren Statindosierung im Sinne von Atorvastatin 40 mg oder einem vom pU angenommenem Äquivalent (Rosuvastatin 10 mg, Simvastatin 80 mg, Atorvastatin 60 mg) oder Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent (Rosuvastatin 20 mg) behandelt wurden.

Dementsprechend erhält er hochgerechnet für Deutschland eine Anzahl von 726 738 Patientinnen und Patienten.



**Zu Kriterium d (GKV-versichert)**

Abschließend bestimmt der pU die Anzahl von Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind.

Die Größe der Zielpopulation in der GKV für Fragestellung 1 weist der pU mit 653 819 Patientinnen und Patienten aus. Zur Angabe der Unsicherheit berechnet er das 95 %-Konfidenzintervall unter Annahme einer Multinomialverteilung der Patientenzahlen und unter Verwendung der Wilson-Formel (95 %-KI [643 142; 664 673]).

**Fragestellung 3**

Für die Fragestellung 3 legt der pU folgende Kriterien zur Selektion der Zielpopulation fest:

- a) erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie
- b) Die Patientinnen und Patienten erreichen ihre LDL-C-Ziele nicht.
- c) Die Patientinnen und Patienten hatten in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt oder einen nicht hämorrhagischen Schlaganfall erlitten oder die Diagnose symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) gestellt bekommen.
- d) Die Patientinnen und Patienten weisen zusätzlich mindestens 1 majoren oder 2 minore Risikofaktoren auf.
- e) Die Patientinnen und Patienten erhalten eine maximal tolerierbare Statintherapie zusätzlich zur diätischen Therapie.
- f) Die Patientinnen und Patienten haben einen LDL-C-Wert von  $\geq 130$  mg/dl und können damit auch unter Ausschöpfung aller medikamentösen und diätischen Optionen zur Lipidsenkung ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen.
- g) Die Patientinnen und Patienten sind in der GKV versichert.

Dabei geht er im Einzelnen in folgenden Schritten vor:

**Zu Kriterium a (Diagnose im Anwendungsgebiet)**

Diese Umsetzung dieses Kriteriums ist identisch zu Kriterium a der Zielpopulation der Fragestellung 1. Der pU erhält eine Anzahl von 7 003 521 Patientinnen und Patienten.

**Zu Kriterium b (Erreichen der LDL-C-Zielwerte)**

Dieses Kriterium ist identisch zu Kriterium b der Zielpopulation der Fragestellung 1. Der pU erhält eine Anzahl von 3 735 072 Patientinnen und Patienten.

**Zu Kriterium c (kardiovaskuläres Vorereignis)**

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem kardiovaskulären Vorereignis zu bestimmen, berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit einer dokumentierten

ICD-10-Diagnose für Myokardinfarkt (I21, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I25.0-I25.2), Schlaganfall (I63.0-I63.6, I63.8, I63.9, I64) und pAVK (I70.2, I73.9). Er erhält hochgerechnet für Deutschland eine Anzahl von 902 611 Patientinnen und Patienten, die eine diagnostizierte primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie, einen LDL-C-Wert über 80 mg/dl und einen diagnostizierten Myokardinfarkt, nicht hämorrhagischen Schlaganfall oder eine pAVK hatten.

#### **Zu Kriterium d (Aufweisen einer bestimmten Risikofaktorkonstellation)**

Basierend auf die Einschlusskriterien der FOURIER-Studie, bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zusätzlichen zu den oben genannten kardiovaskulären Vorereignissen (Indexereignisse) entweder mindestens 1 majoren Risikofaktor oder 2 minore Risikofaktoren aufwiesen. Als majore Risikofaktoren bezeichnet der pU das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (ICD-10-Code: E10 oder E11), ein Alter  $\geq 65$  Jahre, das Vorhandensein eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls innerhalb von 6 Monaten vor dem Indexereignis, ein zusätzlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall zum Indexereignis und eine symptomatische pAVK (falls sich die Patientin oder der Patient über einen vergangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall qualifizierte). Als minore Risikofaktoren bezeichnet der pU die residuale atherosklerotische Herzkrankheit (ICD-10-Code: I25.1) und das metabolische Syndrom (ICD-10-Code: E88.9). Somit erhält er eine Anzahl von 805 340 Patientinnen und Patienten.

Die Variablen Raucherstatus als majorer Risikofaktor sowie die nicht myokardbezogene koronare Revaskularisierung und das hochsensitive C-reaktive Protein als minore Risikofaktoren wurden nicht berücksichtigt, da in der IMS-Datenbank keine Angaben hierzu vorhanden waren.

#### **Zu Kriterium e (maximal verträgliche Statintherapie)**

Dieses Kriterium ist identisch zu Kriterium c der Zielpopulation der Fragestellung 1. Der pU erhält hierbei 262 609 Patientinnen und Patienten.

#### **Zu Kriterium f (Aufweisen eines LDL-C-Wert von $\geq 130$ mg/dl)**

Anschließend wählt der pU die Patientinnen und Patienten aus, die einen LDL-C-Wert von  $\geq 130$  mg/dl aufweisen. Mithilfe dieses Kriteriums sollen gemäß pU nur die Patientinnen und Patienten selektiert werden, deren einzige Behandlungsoption Evolocumab und die Lipidapherese sind, da bereits alle anderen medikamentösen oder diätischen lipidsenkenden Optionen ausgeschöpft wurden und eine Unterschreitung des LDL-C-Zielwerts von  $< 70$  mg/dl somit nicht zu erreichen ist.

#### **Zu Kriterium g (GKV-versichert)**

Abschließend bestimmt der pU die Anzahl von Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind.

Die Größe der Zielpopulation in der GKV für Fragestellung 3 weist der pU mit 45 008 (95 %-KI [44 596; 45 424]) Patientinnen und Patienten aus.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Der pU liefert lediglich einzelne Ergebnisse. Diese sind nicht in allen Schritten rechnerisch nachvollziehbar. Ein Analysebericht für die nicht interventionelle Datenbankstudie wurde nicht mitgeliefert. Es fehlen weitergehende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung, die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [29].

Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt, die sowohl Fragestellung 1 als auch Fragestellung 3 betreffen:

- Die Hochrechnung der Ärztinnen und Ärzte wurde vom pU beschrieben, ist aber inhaltlich nicht eindeutig nachvollziehbar. Beispielsweise ist es nicht nachvollziehbar, wie der Faktor für das Ärztehopping (18,6 %) bestimmt wurde.
- Weiterhin ist die Stichprobenszusammensetzung unklar. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie die Ärztstichprobe ausgewählt wurde. Beispielsweise sind z. T. unterschiedliche Angaben zur Stichprobe und zu den Ergebnissen zur Anzahl der Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie nicht nachvollziehbar. Für die Prävalenzbestimmung verwendet der pU aus dem IMS-Datensatz 1072 Praxen mit 1323 Allgemeinmedizinern für die Jahre 2014 bis 2016 mit einem Hochrechnungsfaktor von 33 und ermittelt für 2016 6 891 291 Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie. Für die Berechnung der Zielpopulation verwendet er dagegen 770 Praxen mit 946 Hausärztinnen und Hausärzten und einem Hochrechnungsfaktor von 46,2 und ermittelt für den Zeitraum April 2016 bis März 2017 7 003 521 Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.
- Gemäß dem Paul-Ehrlich-Institut [30] sind die Patientinnen und Patienten, bei denen eine Steigerung der Statindosis eine therapeutische Option darstellt, von der Behandlung mit Evolocumab ausgeschlossen. Aus den Angaben im Dossier ist es jedoch unklar, ob dieses Kriterium bei den Statinen, bei denen eine Dosissteigerung möglich ist, berücksichtigt wird. Dadurch, dass sowohl Patientinnen und Patienten mit Atorvastatin 40 mg als auch mit Atorvastatin 80 mg in die Zielpopulation eingeschlossen werden, ist es unklar, ob darin auch Patientinnen und Patienten enthalten sind, die eine Dosissteigerung erhalten haben bzw. noch eine Dosissteigerung erhalten können.

- Weiterhin ist es nicht nachvollziehbar wie bei den Patientinnen und Patienten die Höhe der Dosierung der Statine im Rahmen der Analyse bestimmt wurde.
- Durch die Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit dokumentierten LDL-C-Werten werden die Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die zwar keinen dokumentierten LDL-C-Wert haben, jedoch für eine Behandlung mit Evolocumab infrage kommen.
- Die Eingrenzung des LDL-C-Werts auf mindestens 80 mg/dl ist nicht vollständig nachvollziehbar. Gemäß der ESC / EAS-Leitlinie [27,28] sollen Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl und Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl erreichen.
- Zudem ist die Operationalisierung des LDL-C-Werts nicht nachvollziehbar. Es ist beispielsweise unklar, wie oft und in welchem Zeitrahmen der LDL-C-Wert von mindestens 80 mg/dl diagnostiziert werden musste, um im Rahmen der Analyse berücksichtigt zu werden.
- Der pU selbst weist darauf hin, dass in der von ihm ausgewiesenen Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 auch die Patientengruppe von Fragestellung 3 enthalten ist.

Insgesamt liegen die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 (mit 653 819 Patientinnen und Patienten) deutlich oberhalb der Zahlen aus dem Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Evolocumab (mit 270 000 Patientinnen und Patienten) vom 09.03.2017 [31]. Abweichungen zu den Berechnungen der Patientenzahlen im Dossier zu Alirocumab, welche dem Beschluss [31] zugrunde liegen, ergeben sich u. a. durch die dort vorgenommene Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulärem Risiko sowie die Berücksichtigung unterschiedlicher LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko. Aufgrund der genannten Kritikpunkte ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 überschätzt ist.

Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt, die nur Fragestellung 3 betreffen:

- Im Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) wird jährlich über Anträge zur Durchführung einer LDL-Apherese u. a. bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung berichtet. Danach wurden im Jahr 2016 1787 Anträge angenommen [32]. Auch unter Kenntnisnahme, dass die Angaben im Qualitätsbericht der KBV Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärem Verlauf nicht berücksichtigen, für die eine Apherese-

Behandlung potenziell indiziert aber noch nicht erfolgt ist, ist die vom pU ermittelte Anzahl von 45 008 GKV-Patientinnen und Patienten überschätzt.

- Weiterhin ist die Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärem Verlauf unklar. Der pU geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit einem LDL-C-Wert von  $\geq 130$  mg/dl und einer Ausschöpfung aller medikamentösen und diätischen Optionen zur Lipidsenkung ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen. Diese Annahme begründet er jedoch nicht.

Insgesamt liegen die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 (mit 653 819 Patientinnen und Patienten) deutlich oberhalb der Zahlen aus dem Beschluss des G-BA (mit 270 000 Patientinnen und Patienten) vom 09.03.2017 [31]. Aufgrund der genannten Kritikpunkte ist für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 3 von einer Überschätzung auszugehen.

Die Fragestellung 2 wird vom pU nicht berücksichtigt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU weist darauf hin, dass eine Schätzung der zukünftigen Entwicklung der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie nur schwer möglich ist. Er geht von einer eher konstanten Prävalenz aus.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

Für Fragestellung 1 beansprucht der pU einen beträchtlichen Zusatznutzen nur für die Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko. Er operationalisiert diese Patientengruppe über den LDL-C-Wert, die Verordnung von Statinen sowie über kardiovaskuläre Vorereignisse.

Der pU schränkt die in Fragestellung 1 bestimmte Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko entsprechend der FOURIER-Studie ein. Hierzu geht er zunächst analog zu den in für Fragestellung 3 beschriebenen Kriterien a bis e vor und ermittelt eine Anzahl von 262 609 Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorereignissen, zusätzlichen Risikofaktoren und einer laut pU maximal verträglichen Statindosierung.

Anschließend wählt der pU aus dieser Gruppe, diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die einen LDL-C-Wert von kleiner 130 mg/dl aufweisen (214 551 Patientinnen und Patienten).

Abschließend bestimmt der pU davon die Anzahl von Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind.

Die Anzahl der GKV-Versicherten 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, gibt der pU mit 197 269 (95 %-KI [196 412; 198 129]) an.

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Fragestellung 1 ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Es gelten die gleichen Kritikpunkte, die unter Abschnitt 3.1.3 beschrieben werden.

Für die Fragestellung 3 umfasst die Anzahl von 45 008 Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte GKV-Zielpopulation der Fragestellung 3.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt): maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
- Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt): andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
- Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind): LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Der pU stellt weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Basistherapie mit Statinen dar.

Für die Fragestellung 1 berechnet der pU für das zu bewertende Arzneimittel die Kosten für Evolocumab, Evolocumab in Kombination mit Ezetimib, Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Colesevelam oder Colestyramin (in der Darreichungsform Pulver in Beutel abgepackt) sowie Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Fenofibrat (als Retard-tablette).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie berechnet der pU die Kosten für die Therapie Ezetimib, Ezetimib in Kombination mit Colesevelam oder Colestyramin (in der Darreichungsform Pulver in Beutel abgepackt) sowie Ezetimib in Kombination mit Fenofibrat (als Retardtablette).

Die Fragestellung 2 wird vom pU nicht berücksichtigt, da gemäß pU hierfür keine Daten vorliegen, die in einem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden würden.

Für die Fragestellung 3 berechnet der pU die Kosten für Evolocumab als Monotherapie und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Kosten für eine LDL-Apherese.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Evolocumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [5,33-36].

Der pU geht für Evolocumab von einer Behandlung 1-mal alle 2 Wochen oder 1-mal pro Monat (26 bzw. 12 Behandlungen pro Jahr) aus.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der LDL-Apherese sind plausibel und nachvollziehbar. Für die LDL-Apherese setzt der pU eine Behandlungsfrequenz von 1-mal alle 2 Wochen bis 1-mal pro Woche (26 bis 52 Behandlungen pro Jahr) an.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben zum Verbrauch von Evolocumab sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [5]. Gemäß der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Evolocumab mit 140 mg alle 2 Wochen oder mit 420 mg 1-mal monatlich. Der pU zieht für die Behandlung mit 140 mg alle 2 Wochen Fertipens und für die Behandlung mit 420 mg 1-mal monatlich den automatischen Minidosierer heran.

Die Angaben zum Verbrauch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [33-36].

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Evolocumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2018 wieder.

Für den Wirkstoff Colestyramin bestimmt der pU die Kosten für die Darreichungsform Pulver in Beuteln abgepackt. Die geringsten Jahrestherapiekosten ergeben sich jedoch bei der Darreichungsform Granulat lose.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese; 15,87 € [37] und der Sachkostenpauschale zusammen. Diese wird jeweils von den 17 kassenärztlichen Vereinigungen festgelegt. Auf

Basis der öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen gibt der pU eine Spanne von 869,20 € [38] und 1195,00 €[39] an, woraus sich Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 885,07 € bis 1210,87 € ergeben. Bezug nehmend auf den G-BA-Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Evolocumab [16] ergibt sich für die Obergrenze eine Sachkostenpauschale von 1278,23 €. Daraus resultiert somit eine Spanne für die Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 885,07 € bis 1294,10 €. Dementsprechend sind die Kosten der Obergrenze unterschätzt.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU geht davon aus, dass für alle Therapieoptionen gemäß der Leitlinie der Lipid-Liga [40] vor Beginn der Behandlung und regelmäßig alle 6 bis 12 Monate der Lipidspiegel (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride) bestimmt wird. Er geht daher davon aus, dass regelhaft keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Dies ist plausibel.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten bzw. die Kosten der Apheresebehandlung dar, da laut pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Arzneimittelkosten für die Wirkstoffe Evolocumab, Ezetimib, Colesevelam und Fenofibrat sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für den Wirkstoff Colestyramin sind unterschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Darreichungsform bzw. das wirtschaftlichste Präparat berücksichtigt.

Für die Fragestellung 1 gibt der pU Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von 8507,96 € (Evolocumab) bis 11 509,62 € (Evolocumab in Kombination mit Ezetimib und Colesevelam) an. Es fallen jedoch weitere Kosten für eine Basistherapie mit Statinen an. Somit sind die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels unterschätzt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1 berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 637,69 € (Ezetimib) bis 2983,18 € (Ezetimib in Kombination mit Colesevelam). Der pU vernachlässigt die Kosten einer Basistherapie mit Statinen. Daher ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten überschätzt. Der pU berechnet die Kosten für eine Monotherapie mit Ezetimib. Eine Monotherapie mit einem Statin wäre dagegen eine wirtschaftlichere Alternative. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist dagegen unterschätzt, da der pU die Kosten für eine Basistherapie mit Statinen nicht berücksichtigt.

Für die Fragestellung 3 ermittelt der pU Jahrestherapiekosten für Evolocumab in der Monotherapie in Höhe von 8507,96 € bis 8526,44 €. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze plausibel. Für die Obergrenze sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt, da der pU nicht die Kosten für die Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive einer Statintherapie und der Apheresebehandlung) berücksichtigt.



Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 3 berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 23 011,82 € bis 62 965,24 €. Die Untergrenze ist plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die Obergrenze sind unterschätzt. Zum einen kann eine höhere maximale Sachkostenpauschale für die LDL-Apheresebehandlung angesetzt werden. Zum anderen berücksichtigt der pU nicht die Kosten für eine begleitende lipidsenkende Therapie (inklusive einer Statintherapie und der Apheresebehandlung).

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass keine sicheren Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in den nächsten Jahren getroffen werden können. Er geht jedoch davon aus, dass Evolocumab innerhalb des Segments der PCSK9-Inhibitoren einen Versorgungsanteil von etwa 50 % erreichen wird.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Unklar bleiben u. a. die Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe, die Bestimmung des Hoppingfaktors sowie die Bestimmung der Statindosierung. Des Weiteren bleibt unklar, inwieweit durch das vom pU gewählte Vorgehen zur Selektion der Zielpopulation (z. B. LDL-C-Wert 80 mg/dl, gewählte Statindosierung) nicht auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die nicht Teil der Zielpopulation sind.

Es ist daher insgesamt von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowohl für Fragestellung 1 als auch Fragestellung 3 auszugehen.

Für Fragestellung 3 kann als Näherung die im Qualitätsberichts der KBV für 2016 genannte Anzahl von 1787 angenommenen Anträgen zur Durchführung einer LDL-Apherese verwendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärem Verlauf fehlen.

Sowohl für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen weitere Kosten für eine Basistherapie mit Statinen an. Im Hinblick darauf sind die für die Fragestellung 1 vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel unterschätzt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten überschätzt. Der pU berechnet die Kosten für eine Monotherapie mit Ezetimib. Eine Monotherapie mit einem Statin wäre dagegen eine wirtschaftlichere Alternative. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist dagegen unterschätzt, da der pU die Kosten für eine Basistherapie mit Statinen nicht berücksichtigt.

Für die Fragestellung 3 sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel für die Untergrenze plausibel. Für die Obergrenze sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt, da der pU nicht die Kosten für die Kombination mit

anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive einer Statintherapie und der Apheresebehandlung) berücksichtigt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 3 sind die Jahrestherapiekosten der Untergrenze plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die Obergrenze sind unterschätzt. Zum einen kann eine höhere maximale Sachkostenpauschale für die LDL-Apheresebehandlung angesetzt werden. Zum anderen berücksichtigt der pU nicht die Kosten für eine begleitende lipidsenkende Therapie (inklusive einer Statintherapie und der Apheresebehandlung).

Die Fragestellung 2 wird vom pU nicht berücksichtigt.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

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

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

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) und gemischte Dyslipidämie.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt <sup>b</sup>	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) <sup>c</sup> ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [4]. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis [5].  
c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann [6].  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Evolocumab	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	653 819	Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Unklar bleiben u. a. die Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe, die Bestimmung des Hoppingfaktors sowie die Bestimmung der Statindosierung. Des Weiteren bleibt unklar, inwieweit durch das vom pU gewählte Vorgehen zur Selektion der Zielpopulation (z. B. LDL-C-Wert 80 mg/dl, gewählte Statindosierung) nicht auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die nicht Teil der Zielpopulation sind. Es ist daher insgesamt von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowohl für Fragestellung 1 als auch Fragestellung 3 auszugehen. Die Fragestellung 2 wird vom pU nicht berücksichtigt. Für Fragestellung 3 kann als Näherung die im Qualitätsberichts der KBV für 2017 genannte Anzahl von 1787 angenommenen Anträgen zur Durchführung einer LDL-Apherese verwendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärem Verlauf fehlen.
	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	-	
	Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	45 008	
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
<b>Fragestellung 1</b>			
Evolocumab in Kombination mit einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	8507,96 <sup>b</sup> –11 509,62 <sup>c</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind unterschätzt, da die Kosten für eine Basistherapie mit Statinen nicht berücksichtigt wurde.
lipidsenkende Therapien		637,69 <sup>d</sup> –2983,18 <sup>e</sup>	Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist überschätzt. Der pU berechnet die Kosten für eine Monotherapie mit Ezetimib. Eine Monotherapie mit einem Statin wäre dagegen eine wirtschaftlichere Alternative. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist dagegen unterschätzt, da der pU die Kosten für eine Basistherapie mit Statinen nicht berücksichtigt.
<b>Fragestellung 2</b>			
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	-	Die Fragestellung 2 wird vom pU nicht berücksichtigt.
andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie und diätische Therapie zur Lipidsenkung		-	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

<b>Fragestellung 3</b>			
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapie (inklusive Apherese)	Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	8507,96–8526,44 <sup>b</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Untergrenze sind plausibel. Für die Obergrenze sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt, da der pU nicht die Kosten für die Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive einer Statintherapie und der Apheresebehandlung) berücksichtigt.
LDL-Apherese gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie		23 011,82–62 965,24 <sup>f</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der Untergrenze sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die Obergrenze sind unterschätzt. Zum einen kann eine höhere maximale Sachkostenpauschale für die LDL-Apheresebehandlung angesetzt werden. Zum anderen berücksichtigt der pU nicht die Kosten für eine begleitende lipidsenkende Therapie (inklusive einer Statintherapie und der Apheresebehandlung).
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten dar.  b: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Monotherapie mit Evolocumab.  c: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit Evolocumab, Ezetimib und Colesevelam.  d: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Monotherapie mit Ezetimib.  e: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit Ezetimib und Colesevelam  f: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Monotherapie mit einer LDL-Apherese.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low-density-Lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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, Hypo-thyreoidismus) 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.*

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

*Jeder Fertipen 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*



*m2) 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 Fertigpens 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.“*

## 5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-38 [online]. 11.12.2015 [Zugriff: 04.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 345). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-38\\_Evolocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V) [online]. 04.11.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2017-11-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf).
5. Amgen. Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 30.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 01.02.2018 [Zugriff: 03.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1527/MVV-RL\\_2017-11-17\\_iK-2018-02-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1527/MVV-RL_2017-11-17_iK-2018-02-01.pdf).
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713-1722.
8. Amgen. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study assessing the impact of additional LDL-cholesterol reduction on major cardiovascular events when evolocumab (AMG 145) is used in combination with statin therapy in patients with clinically evident cardiovascular disease: study 20110118; protocol [unveröffentlicht]. 2017.
9. Amgen. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study assessing the impact of additional LDL-cholesterol reduction on major cardiovascular events when evolocumab (AMG 145) is used in combination with statin therapy in patients with clinically evident cardiovascular disease: study 20110118; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
10. Amgen. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study assessing the impact of additional LDL-cholesterol reduction on major cardiovascular events when evolocumab (AMG 145) is used in combination with statin therapy in patients with clinically evident cardiovascular disease: study 20110118; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

11. Pfizer. Sortis: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 02.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. AstraZeneca. Crestor 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 02.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (N Engl J Med 2017; 376(18): 1713-1722): supplementary appendix [online]. 22.06.2017 [Zugriff: 02.05.2018]. URL: [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1615664/suppl\\_file/nejmoa1615664\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1615664/suppl_file/nejmoa1615664_appendix.pdf).
14. Amgen. Evolocumab (Repatha): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.09.2015 [Zugriff: 04.05.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/189/#tab/dossier>.
15. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014; 370(19): 1809-1819.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Evolocumab [online]. 16.06.2016 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3829/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Evolocumab\\_D-181\\_Aenderung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3829/2016-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-181_Aenderung_TrG.pdf)
17. Amgen. Evolocumab compared to LDL-C apheresis in patients receiving LDL-C apheresis prior to study enrollment: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2017 [Zugriff: 04.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585895>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-47 [online]. 11.02.2016 [Zugriff: 26.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 362). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-47\\_Alirocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alirocumab [online]. 04.05.2016 [Zugriff: 02.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3753/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3753/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_TrG.pdf).
20. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. 23.06.2016 [Zugriff: 02.05.2018]. URL: [www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500209944](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500209944).

21. Böhler S, Scharnagl H, Freisinger F, Stojakovic T, Glaesmer H, Klotsche J et al. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. *Atherosclerosis* 2007; 190(2): 397-407.
22. Geller JC, Cassens S, Brosz M, Keil U, Bernarding J, Kropf S et al. Achievement of guideline-defined treatment goals in primary care: the German Coronary Risk Management (CoRiMa) study. *Eur Heart J* 2007; 28(24): 3051-3058.
23. Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten; Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. 2014.
24. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 661-667.
25. Steinhagen-Thiessen E, Bramlage P, Lösch C, Hauner H, Schunkert H, Vogt A et al. Dyslipidemia in primary care: prevalence, recognition, treatment and control; data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 31.
26. Amgen. IMS Disease Analyzer: data on file. 2017.
27. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999-3058.
28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts); developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207-274.
29. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
30. Paul Ehrlich-Institut. Repatha: Auslegung der Indikation. 2017.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Evolocumab [online]. 09.03.2016 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09\\_AM-RL-XII\\_Evolocumab\\_2015-09-15-D-181\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf).
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2017 [online]. 12.2017 [Zugriff: 30.04.2018]. URL: [http://kbv.de/media/sp/KBV\\_Qualitaetsbericht\\_2017.pdf](http://kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2017.pdf).

33. Bristol-Myers Squibb. Quantalan zuckerfrei: Fachinformation [online]. 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Genzyme Europe. Cholestagel 625 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2017. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Heumann Pharma. Fenofibrat 250 retard Heumann: Fachinformation [online]. 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Merck. Ezetrol 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 02.2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese (13620) [online]. In: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Online-Version. 04.04.2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
38. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg [online]. 12.01.2011 [Zugriff: 19.04.2018]. URL: [http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2010/02/199/codiernummern\\_12.01.2011.pdf](http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2010/02/199/codiernummern_12.01.2011.pdf).
39. Kassenärztliche Vereinigung Bremen. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung [online]. 10.04.2017 [Zugriff: 19.04.2018]. URL: <https://www.kvhb.de/sites/default/files/pseudonrn20170101.pdf>.
40. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis. 2011.
41. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

## **Anhang A – Ergänzende Darstellung der Studie FOURIER**

### **A.1 Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie FOURIER**



Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
FOURIER	RCT, doppel-blind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 40$ bis $\leq 85$ Jahre) mit kardiovaskulärer Vorerkrankung <sup>b</sup> , mit $\geq 1$ sehr hohen <sup>c</sup> oder $\geq 2$ sonstigen <sup>d</sup> Risikofaktoren, sowie erhöhten LDL-C ( $\geq 70$ mg/dl) oder Nicht-HDL-C ( $\geq 100$ mg/dl) Werten unter stabiler lipidsenkender Therapie	jeweils in Kombination mit individuell optimierter Statindosis $\pm$ Ezetimib: Evolocumab (N = 13784) Placebo (N = 13780)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: bis zu 15 Wochen (Titration der lipidsenkenden Therapie und Placebo-Run-in)</li> <li>▪ Behandlung: ereignisgesteuert, bis 1630 Ereignisse des sekundären kombinierten Schlüsselpunkts aufgetreten sind (Studienende): kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall</li> <li>▪ Beobachtung: bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder maximal bis Ende der Studie<sup>e</sup></li> </ul>	1242 Studienzentren in 49 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien-Pazifik und Lateinamerika 02/2013–01/2017	<p>primär: kombinierter Endpunkt: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (einschl. tödlichem MI und tödlichem Schlaganfall), nicht tödlichem MI, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronare Revaskularisation</p> <p>sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, UE</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.
- b: Zu den klinisch manifestierten kardiovaskulären Vorerkrankungen zählten vorheriger MI, nicht hämorrhagischer Schlaganfall und symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit.
- c: sehr hohe Risikofaktoren sind: Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, Alter  $\geq 65$  Jahre, MI oder nicht hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Screening, zusätzliche Diagnose eines MI oder eines nicht hämorrhagischen Schlaganfalls ausgenommen des qualifizierenden Ereignisses, aktives Rauchen (täglich), Vorgeschichte einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
- d: sonstige Risikofaktoren sind: Vorgeschichte einer nicht durch einen MI bedingten koronaren Revaskularisation, bestehende koronare Herzerkrankung mit  $\geq 40\%$  Stenose in  $\geq 2$  großen Gefäßen, männliche Patienten mit HDL-C-Wert  $< 40$  mg/dl und weibliche Patienten mit HDL-C-Wert  $< 50$  mg/dl im Screening, hsCRP-Wert  $> 2,0$  mg/l im Screening, finaler LDL-C-Wert  $\geq 130$  mg/dl oder Nicht-HDL-C-Wert  $\geq 160$  mg/dl im Screening, metabolisches Syndrom (definiert durch  $\geq 3$  der folgenden Kriterien: Bauchumfang bei Männern  $> 102$  cm und bei Frauen  $> 88$  cm, Triglyzerid-Wert  $\geq 150$  mg/dl im Screening, HDL-C-Wert für Männer  $< 40$  mg/dl und für Frauen  $< 50$  mg/dl im Screening [Hinweis: sollte der HDL-C-Wert als ein Kriterium für die Diagnostik des metabolischen Syndroms herangezogen werden, kann dieser nicht als separater Risikofaktor verwendet werden], Blutdruck  $\geq 130 / 85$  mmHg oder medikamentös behandelter Bluthochdruck, Glukose-Wert im nüchternen Zustand  $\geq 110$  mg/dl im Screening)
- e: UEs wurden bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Ende der Studie beobachtet (Sicherheits-Follow-up)
- HDL: High Density Lipoprotein; HDL-C: HDL-Cholesterin; hsCRP: High-sensitivity-C-reaktives Protein; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie	Intervention	Vergleich
FOURIER	<p><b>Screeningphase (maximal ca. 15 Wochen):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Titration der lipidsenkenden Hintergrundtherapie vor Studienbeginn (Randomisierung) für Patientinnen und Patienten, die nach Ansicht der Ärztin oder des Arztes noch keine optimale lipidsenkende Therapie erhalten haben, übereinstimmend mit den Leitlinien der lokalen Fachgesellschaften:</li> <li>▫ Einstellung der optimalen Statindosis: mindestens Atorvastatin 20 mg qd oder Äquivalent (Simvastatin 40 mg, Rosuvastatin 5 mg, Pitavastatin 4 mg)<sup>a</sup>, wenn lokal zugelassen wurden <math>\geq 40</math> mg Atorvastatin<sup>b</sup> oder Äquivalent (Simvastatin 80 mg, Rosuvastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg)<sup>a</sup> empfohlen</li> <li>▫ Ezetimib und weitere lipidsenkende Arzneistoffe waren nicht erforderlich, konnten aber ergänzend zur Statintherapie gegeben werden (ausgenommen nicht erlaubte Begleitbehandlungen)</li> </ul> <p><b>Behandlungsphase (bis 5 Jahre)</b></p> <p>Evolocumab (subkutan, mittels Fertigpen):<sup>c</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 140 mg, q2w oder 420 mg, qm</li> <li>▪ keine Dosisanpassung erlaubt</li> </ul> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der lipidsenkenden Hintergrundtherapie gemäß der Screeningphase, unverändert während der gesamten Studiendauer. Ausschließlich die zusätzliche Gabe von Ezetimib (10 mg qd) nach Randomisierung konnte beim Auftreten eines akuten Koronarsyndroms nach Rücksprache mit dem Amgen Medical Monitor oder dessen Beauftragten erwogen werden.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cholesterinsenkende Diät<sup>d</sup> vor Studienbeginn und während der Studie</li> <li>▪ Präparate, die den Lipidspiegel beeinflussen in stabiler Dosis seit <math>\geq 2</math> Wochen vor dem finalen Screening (z. B.: Psyllium Präparate, Pflanzenstanole, Niacin, Omega-3-Fettsäuren, Fenofibrat<sup>e</sup>)</li> <li>▪ jegliche notwendige Begleitmedikation</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere PCSK9-Inhibitoren</li> <li>▪ Mipomersen, Lomitapid, Fibrate und Derivate außer Fenofibrat<sup>e</sup></li> <li>▪ jegliche lipidsenkende Therapien, die nicht zum Zeitpunkt vor Randomisierung eingenommen wurden</li> </ul>	<p>Placebo (subkutan, mittels Fertigpen):<sup>c</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ q2w oder qm</li> <li>▪ keine Dosisanpassung erlaubt</li> </ul> <p>+</p>
<p>a: Andere als die hier genannten Statine sollten nicht angewendet werden.</p> <p>b: Für Patientinnen und Patienten mit LDL-C-Wert <math>&gt; 100</math> mg/dl vor Randomisierung, die nicht mit einer Dosis von <math>\geq 40</math> mg Atorvastatin (oder Äquivalent) behandelt wurden, musste die Prüffärztin oder der Prüfarzt bestätigen, dass eine höhere Dosis nicht angemessen war (z. B. Ablehnung durch Patientin oder Patient, Unverträglichkeit einer höheren Dosis, Dosis im jeweiligen Land nicht verfügbar, andere bedeutsame Bedenken).</p> <p>c: Die Studienteilnehmer hatten je nach Präferenz alle 12 Wochen die Möglichkeit zwischen den beiden Dosierungen in einem Intervall (q2w / qm) zu wechseln.</p> <p>d: Diät gemäß NCEP ATP III TLC oder Äquivalent</p> <p>e: Die Behandlung mit Fenofibrat musste für mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung in einer optimierten und für die gesamte Studiendauer angemessenen Dosis unverändert sein.</p> <p>LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; pU: pharmazeutischer Unternehmer; q2w: alle 2 Wochen (<math>\pm 3</math> Tage); qd: täglich; qm: alle 4 Wochen (<math>\pm 3</math> Tage); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLC: Therapeutic Lifestyle Changes; vs.: versus</p>		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie Charakteristika Kategorie	Evolocumab + lipidsenkende Therapie	Placebo + lipidsenkende Therapie
<b>FOURIER</b>	N <sup>a</sup> = 13 784	N <sup>a</sup> = 13 780
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (9)	63 (9)
Geschlecht [w / m], %	25 / 75	25 / 75
geografische Region, n (%)		
Europa	8666 (63)	8669 (63)
Nordamerika	2287 (17)	2284 (17)
Lateinamerika	913 (7)	910 (7)
Asien-Pazifik <sup>b</sup>	1918 (14)	1917 (14)
LDL-C zu Studienbeginn [mg/dl], MW (SD)	97,8 (28,9)	97,6 (27,1)
kardiovaskuläre Ereignisse vor Randomisierung, n (%)		
Myokardinfarkt	11 145 (81)	11 206 (81)
nicht hämorrhagischer Schlaganfall	2686 (20)	2651 (19)
symptomatische pAVK	1858 (14)	1784 (13)
≥ 1 kardiovaskuläres Ereignis	13 774 (99,9)	13 773 (99,9)
2 kardiovaskuläre Ereignisse	1679 (12)	1664 (12)
3 kardiovaskuläre Ereignisse	118 (1)	102 (1)
Diabetes mellitus Typ I, n (%)	154 (1)	140 (1)
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	4904 (36)	4891 (36)
chronische Nierenerkrankung <sup>c</sup> , n (%)	854 (6)	809 (6)
Therapieabbruch, n (%)	1682 (12)	1746 (13)
Studienabbruch, n (%)	93 (1)	118 (1)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichungen relevant.		
b: schließt neben Asien auch Indien, Australien, Neuseeland und Südafrika ein		
c: glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min pro 1,73 m <sup>3</sup> für ≥ 3 Monate		
LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Tabelle 12: Lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie Charakteristika Kategorie Wirkstoff	Evolocumab + lipidsenkende Therapie	Placebo + lipidsenkende Therapie
<b>FOURIER</b>	N <sup>a</sup> = 13 784	N <sup>a</sup> = 13 780
Statinbehandlung, n (%)		
Atorvastatin 20 mg oder äquivalent <sup>b</sup>	3550 (25,8)	3567 (25,9)
Atorvastatin 40 mg oder äquivalent <sup>c</sup>	5364 (38,9)	5343 (38,8)
Atorvastatin 80 mg oder äquivalent <sup>d</sup>	4053 (29,4)	4060 (29,5)
andere Statine	85 (0,6)	92 (0,7)
jegliches Statin + Ezetimib	725 (5,3)	711 (5,2)
andere lipidsenkende Therapie, n (%)		
Anionenaustauscher	13 (< 0,1)	16 (0,1)
Fibrate	362 (2,6)	382 (2,8)
Nicotinsäure und Derivate	76 (0,6)	63 (0,5)
weitere	1069 (7,8)	1095 (7,9)
Ezetimib	726 (5,3)	714 (5,2)
lipidsenkende Therapie ohne Statin	2 (< 0,1)	4 (< 0,1)
keine lipidsenkende Therapie	5 (< 0,1)	3 (< 0,1)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichungen relevant.  b: Äquivalent sind Simvastatin 40 mg, Rosuvastatin 5 mg, Pitavastatin 4 mg  c: Äquivalent sind Simvastatin 80 mg, Rosuvastatin 10 mg  d: Äquivalent ist Rosuvastatin 20 mg und 40 mg  n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten;  RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

<b>Studie</b>	<b>Evolocumab + lipidsenkende Therapie</b>	<b>Placebo + lipidsenkende Therapie</b>
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>FOURIER</b>	N = 13 769	N = 13 756
Behandlungsdauer [Monate] <sup>a</sup>		
Median [Q1; Q3]	24,8 [19,5; 30,1]	24,7 [19,4; 30,2]
Mittelwert (SD)	24,2 (8,2)	24,1 (8,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	26,0 [21,7; 30,4]	26,0 [21,7; 30,4]
Mittelwert (SD)	26,1 (6,4)	26,1 (6,4)
a: definiert als Dauer der Prüfpräparat-Exposition		
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

**A.2 Ergebnisse der Studie FOURIER**

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>FOURIER</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	13 784	n. e. 444 (3,2)	13 780	n. e. 426 (3,1)	1,04 [0,91; 1,19]; 0,537
<b>Morbidität</b>					
Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall <sup>c</sup>	13 784	n. e. 816 (5,9)	13 780	n. e. 1013 (7,4)	0,80 [0,73; 0,88]; < 0,001
kardiovaskulärer Tod <sup>d</sup>	13 784	n. e. 251 (1,8)	13 780	n. e. 240 (1,7)	1,05 [0,88; 1,25]; 0,619
tödlicher oder nicht tödlicher MI	13 784	n. e. 468 (3,4)	13 780	n. e. 639 (4,6)	0,73 [0,65; 0,82]; < 0,001
tödlicher MI	13 784	n. e. 23 (0,2)	13 780	n. e. 27 (0,2)	0,85 [0,49; 1,49]; 0,571
nicht tödlicher MI	13 784	n. e. 448 (3,3)	13 780	n. e. 616 (4,5)	0,72 [0,64; 0,82]; < 0,001
tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 207 (1,5)	13 780	n. e. 262 (1,9)	0,79 [0,66; 0,95]; 0,010
tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 35 (0,3)	13 780	n. e. 33 (0,2)	1,06 [0,66; 1,71]; 0,810
nicht tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 176 (1,3)	13 780	n. e. 231 (1,7)	0,76 [0,62; 0,92]; 0,006
TIA	13 784	n. e. 61 (0,4)	13 780	n. e. 76 (0,6)	0,80 [0,57; 1,12]; 0,197
Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina Pectoris	13 784	n. e. 236 (1,7)	13 780	n. e. 239 (1,7)	0,99 [0,82; 1,18]; 0,889
Krankenhausaufenthalt aufgrund Verschlechterung einer Herzinsuffizienz	13 784	n. e. 194 (1,4)	13 780	n. e. 201 (1,5)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,715
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Endpunkt nicht erhoben					

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Fortsetzung)

a: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region
b: 2-seitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region
c: nur das zuerst eintretende Ereignis wird gezählt
d: definiert durch eines der folgenden Ereignisse: akuter MI, plötzlicher Herztod, Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe, kardiovaskuläre Blutungen, andere Ursachen mit spezifischem kardiovaskulären Zusammenhang (z. B. Lungenembolie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>FOURIER</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	13 769	10 664 (77,4)	13 756	10 644 (77,4)	entfällt
SUEs	13 769	3 410 (24,8)	13 756	3 404 (24,7)	1,00 [0,96; 1,04]; 0,979
Abbruch wegen UEs	13 769	608 (4,4)	13 756	573 (4,2)	1,06 [0,95; 1,19]; 0,312
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [41])					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					



Tabelle 16: Ergebnisse (ergänzender Endpunkt: LDL-C zu Woche 120) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie			Placebo + lipidsenkende Therapie			Evolocumab vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 120 MW (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 120 MW (SE)	
<b>FOURIER</b>							
<b>Ergänzender Endpunkt</b>							
LDL-C zu Woche 120 (mg/dl)	13784	97,8 (28,9)	-53,4 (0,5)	13780	97,6 (27,1)	0,6 (0,4)	-52,2 [-53,2; -51,2]; < 0,001
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten bei Studienanfang, die Auswertung kann auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Effekt, KI und p-Wert: MMRM zur Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (&lt; 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

### A.2.1 Ergebnisse zu ausgewählten Subgruppen

Tabelle 17: Subgruppe Region (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>FOURIER</b>						
<b>Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall<sup>b</sup></b>						
geografische Region						
Europa	8666	n. e. 522 (6,0)	8669	n. e. 580 (6,7)	0,90 [0,80; 1,01]	0,070 <sup>c</sup>
Nordamerika	2287	n. e. 153 (6,7)	2284	n. e. 241 (10,6)	0,62 [0,51; 0,76]	< 0,001 <sup>c</sup>
Lateinamerika	913	n. e. 50 (5,5)	910	n. e. 58 (6,4)	0,85 [0,58; 1,24]	0,403 <sup>c</sup>
Asien-Pazifik	1918	n. e. 91 (4,7)	1917	n. e. 134 (7,0)	0,67 [0,51; 0,88]	0,003 <sup>c</sup>
Gesamt					Interaktion:	0,012 <sup>d</sup>
a: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl)						
b: nur das zuerst eintretende Ereignis wird gezählt						
c: 2-seitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening						
d: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppen und Subgruppen-Behandlungs-Interaktion						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie  
 Kombinationsendpunkt und Komponenten nach Region  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

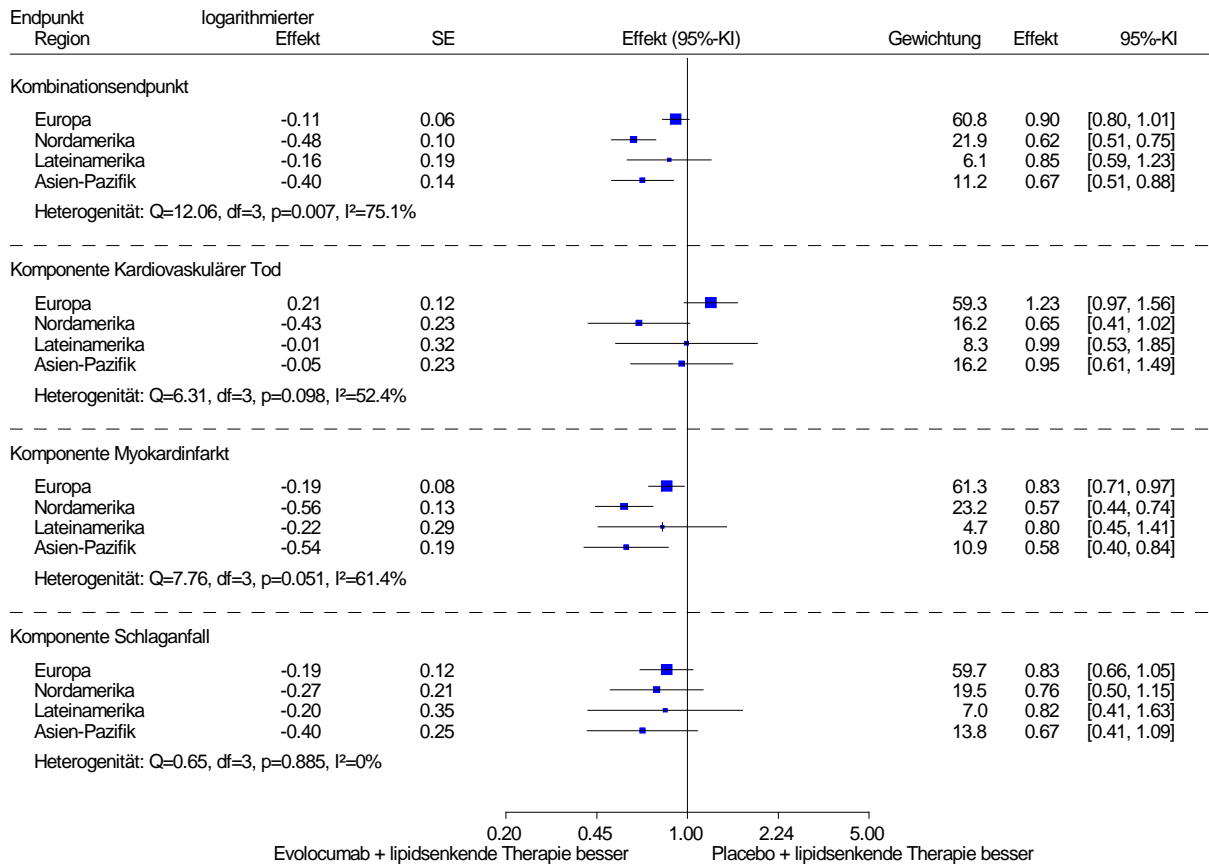


Abbildung 2: Ergebnisse zum Kombinationsendpunkt und zu den einzelnen Komponenten zum Vergleich Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie nach dem Subgruppenmerkmal Region in der Studie FOURIER; Effektmaß Hazard Ratio (eigene Berechnung)

Für die in der Abbildung angegebene Heterogenität ergeben sich kleine Abweichungen zu den Ergebnissen des pU, da dem Modell lediglich die Gesamtschätzer, nicht aber die patientenindividuellen Daten zugrunde liegen.

Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie  
Gesamtmortalität nach Region  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

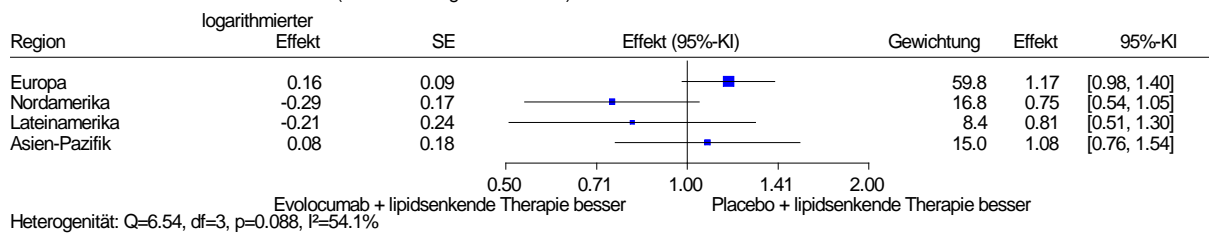


Abbildung 3: Ergebnisse zur Gesamtmortalität zum Vergleich Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie nach dem Subgruppenmerkmal Region in der Studie FOURIER; Effektmaß Hazard Ratio (eigene Berechnung)

Für die in der Abbildung angegebene Heterogenität ergeben sich kleine Abweichungen zu den Ergebnissen des pU, da dem Modell lediglich die Gesamtschätzer, nicht aber die patientenindividuellen Daten zugrunde liegen.

**A.2.2 Häufige UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs**

Tabelle 18: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 3$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Evolocumab + lipidsenkende Therapie N = 13 769	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 13 756
<b>FOURIER</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	10 664 (77,4)	10 644 (77,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	459 (3,3)	482 (3,5)
Herzerkrankungen	1885 (13,7)	1948 (14,2)
Angina pectoris	472 (3,4)	536 (3,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	408 (3,0)	402 (2,9)
Augenerkrankungen	573 (4,2)	615 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2393 (17,4)	2381 (17,3)
Diarrhoe	469 (3,4)	430 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1910 (13,9)	1941 (14,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4857 (35,3)	4775 (34,7)
Grippe	472 (3,4)	419 (3,0)
Bronchitis	573 (4,2)	561 (4,1)
Nasopharyngitis	1068 (7,8)	1021 (7,4)
Infektion der oberen Atemwege	698 (5,1)	655 (4,8)
Harnwegsinfektion	584 (4,2)	558 (4,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1458 (10,6)	1458 (10,6)
Untersuchungen	1240 (9,0)	1165 (8,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2527 (18,4)	2427 (17,6)
Diabetes mellitus	1207 (8,8)	1130 (8,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3350 (24,3)	3354 (24,4)
Arthralgie	605 (4,4)	589 (4,3)
Myalgie	555 (4,0)	527 (3,8)
Rueckenschmerzen	673 (4,9)	651 (4,7)
Schmerz in einer Extremität	428 (3,1)	451 (3,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	622 (4,5)	621 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	2125 (15,4)	2253 (16,4)
Kopfschmerz	440 (3,2)	508 (3,7)
Schwindelgefuehl	474 (3,4)	435 (3,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 3$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Evolocumab + lipidsenkende Therapie N = 13 769	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 13 756
<b>FOURIER</b>		
Psychiatrische Erkrankungen	755 (5,5)	750 (5,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	900 (6,5)	916 (6,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	458 (3,3)	449 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1695 (12,3)	1737 (12,6)
Husten	436 (3,2)	468 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1059 (7,7)	1041 (7,6)
Gefaesserkrankungen	1995 (14,5)	2030 (14,8)
Hypertonie	1108 (8,0)	1190 (8,7)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 19: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq 0,5$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Evolocumab + lipidsenkende Therapie N = 13 769	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 13 756
<b>FOURIER</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	3410 (24,8)	3404 (24,7)
Herzerkrankungen	941 (6,8)	998 (7,3)
Herzinsuffizienz	66 (0,5)	66 (0,5)
Angina pectoris instabil	233 (1,7)	278 (2,0)
Angina pectoris	208 (1,5)	221 (1,6)
Vorhofflimmern	119 (0,9)	132 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	366 (2,7)	370 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	207 (1,5)	222 (1,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	109 (0,8)	133 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	120 (0,9)	91 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	568 (4,1)	584 (4,2)
Pneumonie	147 (1,1)	152 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	284 (2,1)	271 (2,0)
Untersuchungen	98 (0,7)	75 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	159 (1,2)	156 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	353 (2,6)	347 (2,5)
Osteoarthritis	91 (0,7)	100 (0,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	348 (2,5)	328 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	351 (2,5)	365 (2,7)
Synkope	63 (0,5)	56 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	60 (0,4)	66 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	178 (1,3)	179 (1,3)
akute Nierenschädigung	64 (0,5)	64 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	222 (1,6)	231 (1,7)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	64 (0,5)	64 (0,5)
Gefäßerkrankungen	376 (2,7)	364 (2,6)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	94 (0,7)	82 (0,6)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 20: Häufige UEs, die zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT  $\geq 0,1$  % Ereignisse in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Evolocumab + lipidsenkende Therapie N = 13 769	Placebo + lipidsenkende Therapie N = 13 756
<b>FOURIER</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UE</b>	608 (4,4)	573 (4,2)
Herzerkrankungen	29 (0,2)	37 (0,3)
Augenerkrankungen	14 (0,1)	5 (< 0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (0,3)	57 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	62 (0,5)	69 (0,5)
Ermuedung	12 (< 0,1)	23 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	19 (0,1)	8 (< 0,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	45 (0,3)	39 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (0,2)	15 (0,1)
Untersuchungen	46 (0,3)	31 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	10 (< 0,1)	15 (0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	105 (0,8)	103 (0,7)
Arthralgie	14 (0,1)	13 (< 0,1)
Myalgie	37 (0,3)	46 (0,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	114 (0,8)	105 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	65 (0,5)	72 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (< 0,1)	18 (0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (0,1)	23 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	53 (0,4)	44 (0,3)
Gefaesserkrankungen	20 (0,1)	26 (0,2)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		



## **Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Freitag, Michael	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?