

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (Anwendungsgebiet A, Patientenpopulation a1).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CEC	Clinical Events Committee
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ESC	European Society of Cardiology
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density Lipoprotein
LDL-C	Low-density Lipoprotein Cholesterin
LLT	Lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy)
LS-Mean	Least Square Mean
n. b.	Nicht berechenbar
OLE	Open-label Extension
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SMQ	Standardised MedDRA Queries

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Riesstraße 24 80992 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Evolocumab
Handelsname:	Repatha®
ATC-Code:	C10AX13
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42105
Pharmazentralnummer (PZN)	11158307 11158313 12397126 12397132
ICD-10-GM-Code	E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4, E78.5, E78.9
Alpha-ID	I14215, I64535, I64592, I64602, I2444, I31662, I64599, I128024, I64598, I2443, I14214, I119936, I83290, I2438, I24556, I24559, I24557, I66278, I2440, I64600, I64609, I2439, I14216, I2446, I2449, I118844, I72953, I2453, I2457, I2456, I2455, I118843, I2458, I83293, I83259, I2450, I83292, I2454, I14223, I2460, I2459, I72998, I16609, I16608, I16610, I16606, I83260, I18816, I93341, I93343, I94846, I2462

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist^b. 	26.11.2021	A
Repatha wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet ^c .	26.11.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Bewertungsrelevant sind Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer HeFH. c: Bewertungsrelevant sind Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p><u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. 	17.07.2015
<p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.</p>	17.07.2015
<p><u>Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. 	15.05.2018

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patientenpopulation a1)	
	Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
	Patientenpopulation a2)	
	Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind	Low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
B	Patientenpopulation b1)	
	Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht</u> ausgeschöpft worden sind	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Patientenpopulation b2)	
	Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein.</p>		

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 11. März 2021 statt (Beratungsanforderung 2020-B-393). Für die relevanten Patientenpopulationen in den Anwendungsgebieten A und B hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die in Tabelle 1-6 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) bestimmt.

Der Festlegung der ZVT wird gefolgt. Hervorzuheben ist, dass für die Einstufung der medikamentösen Therapie als „maximal tolerierbar“ bei Kindern insbesondere die Einschätzung bzw. Entscheidung des behandelnden Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend ist.

Für die Behandlung von Kindern ist weder in den zugehörigen Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert, sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte“ Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Die Auswirkungen der zugelassenen Statine auf die körperliche Entwicklung von Kindern, vor allem vor und in der Pubertät, sind noch nicht ausreichend untersucht. Dies bedeutet, dass die maximal tolerierte Dosis eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann.

Da also bei Kindern die Kriterien zur Therapieeskalation innerhalb der Wirkklassen fehlen, entspricht eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie der adäquaten Umsetzung der ZVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Anwendungsgebiet A

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der ZVT erfolgte auf Basis der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Phase III Zulassungsstudie HAUSER-RCT.

Patientenpopulation a1)

Mortalität

In der Studie HAUSER-RCT traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Veränderung des LDL-C-Wertes

Die Behandlung mit Evolocumab zu Woche 24 zeigte gegenüber Placebo eine deutlich höhere prozentuale und statistisch signifikante Reduktion des Low-density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Wertes um 38,3 % (Least Square Mean [LS-Mean] Differenz: -38,3 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] [-45,5; -31,1]), $p < 0,0001$). Der Unterschied erwies sich zudem auf Basis des Hedges'g als klinisch relevant (Hedges'g: -1,8 (95 %-KI [-2,2; -1,3])). Des Weiteren zeigte sich unter Evolocumab eine 12-fach höhere Chance (Odds Ratio [OR]: 12,0 (95 %-KI [4,7; 30,8])) den LDL-C-Zielwert von < 135 mg/dl zu erreichen. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Evolocumab ($p < 0,0001$).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse, auch in der Effektstärke (OR: 11,9 (95 %-KI [4,9; 29,1])).

Neurokognitive Funktion

In der Beurteilung der neurokognitiven Funktion anhand des Cogstate Battery Tests ergab sich in drei der vier Tests (Detection Test [$p = 0,1309$], Groton Maze Learning Test [$p = 0,6865$], One Card Learning Test [$p = 0,7638$]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Evolocumab und Placebo. Beim Identification Test zeigte sich ein statistisch signifikanter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unterschied zuungunsten von Evolocumab (LS-Mean Differenz: 0,3 (95 %-KI [0,0; 0,7]), $p = 0,0482$), dieser war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges'g = 0,5 (95 %-KI [0,1; 0,8])).

Clinical Events Committee bestätigte klinische Ereignisse

In der Studie HAUSER-RCT traten keine Clinical Events Committee (CEC) bestätigten klinischen Ereignisse auf.

Sicherheit

Insgesamt weist die Behandlung mit Evolocumab kein höheres Schadenspotential auf verglichen mit Placebo.

Subgruppen

Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen lag für kein Merkmal ein konstanter Effektmodifikator über mehrere Endpunkte hinweg vor.

Patientenpopulation a2)

Für die Patientenpopulation a2) liegt im Vergleich zur ZVT keine relevante Studie vor.

Anwendungsgebiet B

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab erfolgte auf Basis der einarmigen, multizentrischen Phase IIIb Zulassungsstudie HAUSER-OLE.

Patientenpopulation b1)***Mortalität***

In der Studie HAUSER-OLE traten keine Todesfälle auf.

Morbidität***Veränderung des LDL-C-Wertes***

In Woche 80 konnte eine deutliche prozentuale Reduktion des LDL-C-Wertes um 19,1 % bzw. eine durchschnittliche absolute Reduktion des LDL-C-Wertes um 117,3 mg/dl (Standardabweichung [„Standard Deviation“, SD]: 52,9 mg/dl) festgestellt werden. Der LDL-C-Zielwert von < 135 mg/dl wurde während der Behandlungsdauer von keinem Studienteilnehmer erreicht.

Neurokognitive Funktion

Unter der Behandlung mit Evolocumab zeigte sich über die Studiendauer von 80 Wochen keine relevante Veränderung der neurokognitiven Funktion.

Sicherheit

Bis Woche 80 trat bei 50,0 % (3/6) der Studienteilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) und ein nicht schweres UE auf. Zudem zeigte sich bei je einem Studienteilnehmer (16,7 %) mindestens ein schweres (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Bei keinem der Studienteilnehmer führte ein UE zu einem Abbruch der Studienmedikation. Bei keinem Studienteilnehmer kam es zu einem UE von besonderem Interesse („Adverse Event of Special Interest“, AESI) „Hypersensitivität“. Die Behandlung mit Evolocumab führte bei einem (16,7 %) Studienteilnehmer zu einer Reaktion an der Injektionsstelle (CTCAE Grad < 3, nicht schwer). Hinsichtlich der UE nach Systemorganklasse („System Organ Class“, SOC) und Preferred Term (PT) zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil von Evolocumab.

Subgruppen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen war auf Basis der geringen Fallzahl an rekrutierten Studienteilnehmern im Alter von 11 Jahren mit einer HoFH (sechs Patienten) nicht möglich.

Patientenpopulation b2)

Für die Patientenpopulation b2) liegt im Vergleich zur ZVT keine relevante Studie vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patientenpopulation a1)		
		Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	ja
	Patientenpopulation a2)		
		Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind	nein
B	Patientenpopulation b1)		
		Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	nein
	Patientenpopulation b2)		
		Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
b: Angabe „ja“ oder „nein“.			

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patientenpopulation a1) zeigen die Ergebnisse der randomisierten und kontrollierten Studie HAUSER-RCT unter Behandlung mit Evolocumab klinisch relevante und signifikante Vorteile hinsichtlich der Morbidität (siehe Tabelle 1-8). Es zeigten sich zudem keine neuen Sicherheitsbedenken unter der Behandlung mit Evolocumab. Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde als Hinweis eingestuft.

Mortalität

In der Studie HAUSER-RCT traten keine Todesfälle auf, daher ist der Zusatznutzen nicht bewertbar.

Morbidität

Die Behandlung mit Evolocumab führte bei den Studienteilnehmern mit einer HeFH in Woche 24 zu einer signifikanten, klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes. Die einarmige Extensionsstudie HAUSER-OLE bestätigt im zugrunde liegenden Patientenkollektiv eine dauerhafte und stabile Reduktion der erhöhten LDL-C-Werte über die Studiendauer von 80 Wochen. Speziell bei pädiatrischen Patienten ist eine frühzeitige Senkung der LDL-C-Werte zur Verzögerung oder Vermeidung pathogener kumulativer LDL-C-Level unerlässlich, um auf diese Weise das frühe und stetig steigende Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu senken. Aufgrund der signifikanten, klinisch relevanten Reduktion des LDL-C-Wertes liegt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT vor.

Sicherheit

Die Ergebnisse zur Studie HAUSER-RCT zeigen im relevanten Patientenkollektiv eine gute Verträglichkeit von Evolocumab. Dies wird durch das seltene Auftreten an schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE bestätigt. Weiterhin zeigten sich keine neuen Sicherheitsbedenken unter der Behandlung mit Evolocumab, wodurch sich insgesamt **kein Hinweis auf einen höheren Schaden** im Vergleich zur ZVT ergibt.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (Anwendungsgebiet A, Patientenpopulation a1)

Endpunkt	Studie HAUSER-RCT Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Veränderung des LDL-C-Wertes ^b	<u>Prozentuale Veränderung</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -38,30 [-45,54; -31,06] p-Wert < 0,0001 Hedges' g [95 %-KI]: -1,76 [-2,17; -1,34] <u>Erreichung des LDL-C-Zielwertes < 135 mg/dl^c</u> Ereignisrate: 73,0 % vs. 18,4 % OR [95 %-KI]: 12,0 [4,7; 30,8] ^d p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie HAUSER-RCT Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Test) ^b	<p style="text-align: center;"><u>Detection Test</u></p> <p>LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,34 [-0,10; 0,78] p-Wert = 0,1309</p> <p style="text-align: center;"><u>Groton Maze Learning Test</u></p> <p>LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,06 [-0,23; 0,35] p-Wert = 0,6865</p> <p style="text-align: center;"><u>Identification Test</u></p> <p>LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 0,33 [0,00; 0,66] p-Wert = 0,0482 Hedges' g [95 %-KI]: 0,47 [0,11; 0,83]</p> <p style="text-align: center;"><u>One-card Learning Test</u></p> <p>LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -0,07 [-0,51; 0,38] p-Wert = 0,7638</p>	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit		
UE ^a	Ereignisrate: 61,5 % vs. 64,2 % OR [95 %-KI]: 0,89 [0,45; 1,78] p-Wert = 0,8619	kein zusätzlicher Schaden
Nicht schwere ^c UE ^a	Ereignisrate: 60,6 % vs. 64,2 % OR [95 %-KI]: 0,86 [0,43; 1,70] p-Wert = 0,7298	
Schwere ^c UE ^a	Ereignisrate: 3,8 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,3008	
SUE ^a	Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE ^a	Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000	
AESI – Hypersensitivität ^a	<p><u>Gesamtrate und nicht schwere^c UE („Narrow“-Definition^f)</u></p> <p>Ereignisrate: 3,8 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,3008</p> <p><u>Gesamtrate und nicht schwere^c UE („Broad“-Definition^f)</u></p> <p>Ereignisrate: 6,7 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 0,0961</p> <p><u>Schwere^c und schwerwiegende UE („Narrow“ und „Broad“-Definition^f)</u></p> <p>Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie HAUSER-RCT Evolocumab + LLT vs. Placebo + LLT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
AESI – Reaktion an der Injektionsstelle („Narrow“ und „Broad“-Definition ^f) ^a	<u>Gesamtrate und nicht schwere^c UE</u> Ereignisrate: 4,8 % vs. 5,7 % OR [95 %-KI]: 0,84 [0,19; 3,67] p-Wert = 1,0000 <u>Schwere^c und schwerwiegende UE</u> Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	
AESI – Neurokognitive Ereignisse ^a	<u>Gesamtrate und nicht schwere^c UE</u> Ereignisrate: 1,0 % vs. 0,0 % OR [95 %-KI]: n. b. p-Wert = 1,0000 <u>Schwere^c und schwerwiegende UE</u> Ereignisrate: 0,0 % vs. 0,0 %	
UE nach SOC und PT ^a	Keine statistisch signifikanten Unterschiede	
Finaler Datenschnitt: 25.02.2020 a: Die Auswertungen basieren auf dem FAS (Zuordnung gemäß Randomisierung). b: Die Auswertungen basieren auf dem FAS (Zuordnung gemäß tatsächlich erhaltener Behandlung). c: Die Einteilung des Schwellenwertes zur Erreichung des LDL-C-Zielwertes wurde anhand der aktuell gültigen ESC / DGK-Leitlinie für Kinder und Jugendliche im Alter ≥ 10 Jahre vorgenommen. d: Kehrwert OR [95 %-KI]: 0,125 [0,06; 0,28]. e: Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien (nicht schwer: CTCAE Grad < 3; schwer: CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert. f: Für die Auswertung wurden die zugrunde liegenden SMQs sowohl in ihrer engen („Narrow“-SMQs) als auch breiten („Broad“-SMQs) Begrifflichkeit herangezogen. Enge Begriffe sind solche, die mit hoher Wahrscheinlichkeit das Ereignis von Interesse widerspiegeln. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); CEC: Clinical Events Committee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V.; ESC: European Society of Cardiology; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; LLT: Lipidsenkende Therapie (Lipid-Lowering Therapy); LS: Least Square; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Zusammenfassend leitet sich der Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber Placebo auf Basis der Studie HAUSER-RCT wie folgt ab:

- Unter Evolocumab zeigte sich
 - eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 um 38,3 % vs. Placebo;
 - eine LDL-C-Zielwerterreicherung < 135 mg/dl bei 73,0 % der Studienteilnehmer – um 54,6 % häufiger als unter Placebo;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine dauerhafte Senkung des LDL-C-Wertes über 80 Wochen;
 - eine effektivere Senkung des LDL-C-Wertes ohne Beeinträchtigung der neurokognitiven Fähigkeiten bei Kindern und Jugendlichen;
 - ein gutes Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsprofil ohne Auftreten von neuen Sicherheitssignalen bei pädiatrischen Patienten.
- Die unter Evolocumab nachgewiesene Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen ist durch die klinisch relevante und dauerhafte Senkung der LDL-C-Werte in der Studie HAUSER-RCT (primärpräventive Wirkung) auf pädiatrische Patienten übertragbar.
 - Evolocumab kann eine frühzeitige Umstellung auf eine Lipidapherese als „ultima ratio“ verzögern oder ggf. verhindern, welche als extrakorporale Therapie physische Belastungen und erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität mit sich bringt.

In der Gesamtschau besteht für Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät im Vergleich zu einer optimierten LLT und fettarmen Diät allein damit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** im Anwendungsgebiet A, Patientenpopulation a1).

Für das Anwendungsgebiet A, Patientenpopulation a2), sowie für das Anwendungsgebiet B (beide Populationen, b1) und b2)) wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

Die Zielpopulation von Evolocumab umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit einer HeFH (**Anwendungsgebiet A**) und Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH (**Anwendungsgebiet B**).

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine vorwiegend monogene, hereditär verursachte Lipidstoffwechselstörung und durch ein autosomal dominantes Vererbungsmuster gekennzeichnet. Eine FH führt in einer großen Zahl der Fälle bereits im Kindesalter zu stark erhöhten LDL-C-Werten. Die Lebenserwartung bei Patienten mit unbehandelter FH ist gegenüber vergleichbaren Patienten ohne diesen Gendefekt im Mittel um 16 Jahre verkürzt.

Pathogenetisch werden bei der FH die HeFH und die HoFH unterschieden: Bei der HeFH findet sich die Mutation nur in einem Allel des entsprechenden Chromosomenpaares, bei der HoFH liegt sie hingegen in beiden Allelen vor.

Klinisch manifestiert sich die FH aufgrund unzureichender (HeFH) bzw. nahezu vollständig fehlender (HoFH) Aufnahme des LDL-C aus dem Blut in erster Linie in extrem erhöhten LDL-C-Werten.

In Folge der FH-Erkrankung kommt es damit sehr häufig frühzeitig zu atherosklerotischen Prozessen. Kardiale Ereignisse treten bei Patienten mit HeFH bereits ab der dritten Lebensdekade auf, das kardiovaskuläre Risiko der Patienten ist bis zu 20-fach erhöht. Bereits vor dem 20. Lebensjahr liegt bei Patienten mit HoFH häufig eine manifeste Atherosklerose vor. Unbehandelt führt eine HoFH in vielen Fällen bereits vor dem 20. Lebensjahr zum Tod, wobei kardiale Ereignisse, bis hin zu tödlichen Herzinfarkten, bereits in frühester Kindheit auftreten können.

Zusammenfassend ist eine langfristige und früh einsetzende größtmögliche Senkung des LDL-C-Wertes somit das Primärziel der Therapie bei genetisch bedingt erhöhten LDL-C-Werten. Dies gilt unabhängig vom Alter des Patienten. Der positive Zusammenhang

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen dem Ausmaß einer LDL-C-Senkung und der proportionalen Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist durch eine Vielzahl klinischer Studien belegt. Wie aktuelle Auswertungen zur FOURIER-Studie zeigen, schwächt sich dieser Zusammenhang mit zunehmender Senkung der LDL-C-Werte nicht ab und gilt auch bei einer Senkung auf < 40 mg/dl ($\geq 1,0$ mmol/l) weiter. Dementsprechend empfehlen nationale wie internationale Therapieleitlinien auch bei pädiatrischen Patienten eine lipidsenkende Therapie. Auch seitens der Fachgesellschaften und klinischen Experten ist die Senkung des LDL-C-Wertes als zentrales Therapieziel zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse anerkannt.

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

Anhand des wesentlichen, patientenrelevanten Therapiezieles einer altersunabhängigen, frühzeitigen, konsequenten und anhaltenden Senkung des LDL-C-Wertes, um das Erreichen der pathogenen kumulativen LDL-C-Exposition vor allem bei pädiatrischen Patienten zu verzögern (HoFH, Anwendungsgebiet B) oder möglicherweise sogar zu verhindern (HeFH, Anwendungsgebiet A), ergibt sich in beiden Anwendungsgebieten A und B der nachfolgende therapeutische Bedarf:

- Die gegenwärtig verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen verfehlen häufig die Behandlungsziele entsprechend der Therapieleitlinien.
- Es besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen, die eine langfristige und größtmögliche Senkung des LDL-C-Wertes (insbesondere bei der HeFH auch bis hin zur Zielwerterreichung) gewährleisten, um ein schwerwiegendes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse zu reduzieren.
- Es bedarf spezifisch zugelassener Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen, von denen keine besonderen Sicherheitsbedenken ausgehen.
- Es sind medikamentöse Behandlungen erforderlich, die eine Umstellung auf eine Lipidapherese verzögern bzw. deren Frequenz mindern oder diese „ultima ratio“ bestenfalls sogar verhindern können, da diese als extrakorporale Therapie bei den pädiatrischen Patienten nicht nur physische Belastungen, sondern vor allem erhebliche Einschränkungen ihrer Lebensqualität mit sich bringt.

Evolocumab ist eine sichere und gut verträgliche Ergänzung zu einer diätetischen und patientenindividuell optimierten LLT und adressiert den therapeutischen Bedarf bei pädiatrischen Patienten mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bisherigen Behandlungsoptionen den LDL-C-Zielwert nicht erreichen. Für diese Patienten konnte bei der zusätzlichen Gabe von Evolocumab eine statistisch signifikante bzw. klinisch relevante und anhaltende Senkung der LDL-C-Werte und damit eine deutliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos gezeigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patientenpopulation a1)	
	Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	762 bis 934
	Patientenpopulation a2)	
	Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind	ca. 6
B	Patientenpopulation b1)	
	Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	1 bis 2
	Patientenpopulation b2)	
	Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind	1 bis 2
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit HeFH im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren	a1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	gering	762 bis 934
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Evolocumab (Repatha[®])	
	a1) und a2) Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> bzw. <u>ausgeschöpft</u> worden sind ^b	5.858,32 € bis 5.864,47 €
	Evolocumab (Repatha[®]) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien Minimum: Evolocumab + Simvastatin/Atorvastatin; Maximum: Evolocumab + Atorvastatin + Colestyramin	
	a1) und a2) Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> bzw. <u>ausgeschöpft</u> worden sind ^b	5.902,81 € bis 6.853,22 €
B	Evolocumab (Repatha[®])	
	b1) und b2) Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> bzw. <u>ausgeschöpft</u> worden sind ^c	5.858,32 € bis 12.693,03 €
	Evolocumab (Repatha[®]) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien Minimum: Evolocumab + Atorvastatin; Maximum: Evolocumab + Atorvastatin + Colestyramin	
	b1) und b2) Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> bzw. <u>ausgeschöpft</u> worden sind ^c	5.902,81 € bis 14.123,86 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Angaben zu Evolocumab treffen auf die Patientenpopulation a1) und a2) zu, sodass die Darstellung übergreifend für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit einer HeFH erfolgt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für Evolocumab wurde die wirtschaftlichste Dosierungsform gewählt. Für das Minimum wurden die Kosten des Minidosierers (drei Stück-Packung, 420 mg einmal monatlich) und für das Maximum die Kosten des Fertigpens (N3-Packung [sechs Stück], 140 mg alle zwei Wochen) herangezogen.

c: Die Angaben zu Evolocumab treffen auf die Patientenpopulation b1) und b2) zu, sodass die Darstellung übergreifend für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH erfolgt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für Evolocumab wurde die wirtschaftlichste Dosierungsform gewählt. Für das Minimum wurden die Kosten des Minidosierers (drei Stück-Packung, 420 mg einmal monatlich) und für das Maximum die Kosten des Minidosierers (drei Stück-Packung, 420 mg alle zwei Wochen) herangezogen.

HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit HeFH im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren	Patientenpopulation a1): 44,49 € bis 988,75 €		
		Minimum: Simvastatin/Atorvastatin		
		Maximum: Colestyramin + Atorvastatin		
		HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)		
		Simvastatin (Simvastatin-ratiopharm) (Festbetrag)	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	44,49 € – 72,64 €
		Pravastatin (Pravastatin Holsten) (Festbetrag)		47,30 € – 72,64 €
Atorvastatin (Atorvastatin AL) (Festbetrag)	44,49 € – 104,57 €			
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen) (Festbetrag)	46,32 € – 77,34 €			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit HeFH im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren	Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)		
		Colestyramin (Quantalan [®]) (Festbetrag)	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	110,52 € – 884,18 €
		Cholesterinresorptionshemmer		
		Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm) (Festbetrag)	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	160,24 €
		HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer		
		Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm) (Festbetrag)	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	261,71 € – 265,03 €
		Patientenpopulation a2): 23.030,28 € bis 68.318,87 € Minimum: Lipidapherese Maximum: Lipidapherese + Atorvastatin + Colestyramin		
		Lipidapherese	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	23.030,28 € – 67.330,12 €
Lipidapherese + ggf. begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (Minimum: Lipidapherese + Simvastatin/Atorvastatin; Maximum: Lipidapherese + Atorvastatin + Colestyramin)	23.074,77 € – 68.318,87 €			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren	Patientenpopulation b1): 44,49 € bis 1.430,84 € Minimum: Atorvastatin Maximum: Colestyramin + Atorvastatin		
		HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)		
		Pravastatin (Pravastatin Holsten) (Festbetrag)	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	47,30 € – 55,26 €
		Atorvastatin (Atorvastatin AL) (Festbetrag)		44,49 € – 104,57 €
		Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen) (Festbetrag)		46,32 € – 77,34 €
		Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)		
		Colestyramin (Quantalan [®]) (Festbetrag)	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	110,52 € – 1.326,26 €
		Cholesterinresorptionshemmer		
		Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm) (Festbetrag)	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	160,24 €
		HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer		
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm) (Festbetrag)	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind	261,71 € – 265,03 €		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Patienten mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren	Patientenpopulation b2): 23.030,28 € bis 68.760,96 € Minimum: Lipidapherese Maximum: Lipidapherese + Atorvastatin + Colestyramin		
		Lipidapherese	Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind	23.030,28 € – 67.330,12 €
		Lipidapherese + ggf. begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (Minimum: Lipidapherese + Atorvastatin; Maximum: Lipidapherese + Atorvastatin + Colestyramin)		23.074,77 € – 68.760,96 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Evolocumab unterscheiden sich hinsichtlich der Dosierung zwischen **Anwendungsgebiet A** und **B**:

- **Anwendungsgebiet A** (HeFH): Die empfohlene Dosis von Evolocumab ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.
- **Anwendungsgebiet B** (HoFH): Die empfohlene Anfangsdosis ist 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Folgende zu beachtende weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation gelten für beide Anwendungsgebiete gleichermaßen:

Bevor mit der Anwendung von Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.

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

Die Verabreichung der 140 mg-Dosis erfolgt durch Anwendung eines Fertigpens. Die Verabreichung der 420 mg-Dosis erfolgt durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen oder durch Anwendung einer einzelnen Patrone mit dem automatischen Minidosierer.

- Vor der Anwendung muss die Injektionslösung kontrolliert werden und darf nicht injiziert werden, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile ist die Behandlung kontraindiziert.
- Besondere Patientengruppen:
 - Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
 - Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig.
 - Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig.
 - Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 10 Jahren mit HeFH oder HoFH oder bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Formen von Hyperlipidämie sind nicht erwiesen.
- Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:
 - Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.
 - 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. Für Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung sind besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der Fachinformation in Abschnitt 4.4 „Leberfunktionsstörung“ zu beachten.
 - Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht. Evolocumab sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.
 - Die Nadelschutzkappe des Fertiglins ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, der schwere Allergien verursachen kann.
 - Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung und ist daher nahezu „natriumfrei“.
- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
- Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Statinen und Evolocumab wurde in den klinischen Studien 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der PCSK9 erhöhen, was die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide nicht ungünstig beeinflusste. Es sind keine Anpassungen der Statin Dosis bei Anwendung in Kombination mit Evolocumab erforderlich. Es sind keine Anpassungen der Statin-Dosis 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.
- Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Repatha bei Schwangeren vor. Repatha darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.
- Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.
- Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor.
- Repatha hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
- Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Evolocumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und es sollten nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.