

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Evolocumab	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf- forschung e.V.
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IgG2	Immunglobulin G2
LDL-C	Low-density Lipoprotein Cholesterin
LDL-R	Low-density Lipoprotein Rezeptor
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PZN	Pharmazentralnummer
s. c.	Subkutan

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11158307	EU/1/15/1016/002	140 mg	2 x 1 ml
11158313	EU/1/15/1016/005	140 mg	3 x 2 x 1 ml
12397126	EU/1/15/1016/006	420 mg	1 x 3,5 ml
12397132	EU/1/15/1016/007	420 mg	3 x 3,5 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cholesterin ist als Sterin ein lebenswichtiger Bestandteil von Zellmembranen und ein Grundbaustein zahlreicher Hormone im menschlichen Organismus. Es wird in der Leber synthetisiert, enteral resorbiert und als lipophile Substanz im Blut nach Freisetzung aus der Zelle an Lipoproteine gebunden transportiert. Cholesterin spielt eine entscheidende Rolle für die Pathogenese der Atherosklerose. Die Atherosklerose ist die wichtigste Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder vaskuläre Demenz [Goldstein 1985].

Zentrales Therapieziel: Reduktion der LDL-C-Werte

Durch eine Reduktion der Low-density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Werte können atherosklerotische Prozesse verlangsamt oder gestoppt werden. Dies resultiert unmittelbar in einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [Nicholls 2011, Nissen 2006]. Der positive Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer LDL-C-Senkung und der proportionalen Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist durch eine Vielzahl klinischer Studien belegt (siehe Abschnitt 3.2.1 der Module 3A und 3B des vorliegenden Dossiers). Eine langfristige und früh einsetzende größtmögliche Senkung des LDL-C-Wertes ist das Primärziel der Therapie bei pathologisch erhöhten LDL-C-Werten.

Dem entsprechend empfehlen nationale wie internationale Therapieleitlinien auch bei pädiatrischen Patienten eine frühzeitige und konsequente lipidsenkende Behandlung. So wird z. B. in den Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislafforschung e.V. (DGK) bzw. der European Society of Cardiology (ESC) / European Atherosclerosis Society (EAS) empfohlen, bei Kindern mit FH ab einem Alter von acht bis 10 Jahren mit einer Statin-Behandlung zu beginnen. Dies wird durch die Aussagen klinischer Experten in Deutschland bestätigt [DGK 2019, G-BA 2021, Mach 2020].

Wirkmechanismus von Evolocumab

Für den Regulationsmechanismus des Cholesterins spielt das Enzym Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) eine zentrale Rolle [Brown 2006, Horton 2007]. Das Protein PCSK9 ist der quantitativ entscheidende Inhibitor für die Expression der LDL-Rezeptoren (LDL-R). Die LDL-Rezeptorfunktion ist entscheidend für eine funktionierende Regulation des LDL-C-Plasmaspiegels. Wird diese Rezeptorfunktion aufgrund der Hemmung der LDL-R-Expression durch PCSK9 beeinträchtigt kommt es zu (pathologisch) erhöhten LDL-C-Werten. Die Blockade von PCSK9 verhindert damit eine Hemmung der LDL-Rezeptorfunktion, was wiederum zu einer vermehrten Elimination des LDL-C und damit zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels führt [Seidah 2013, Urban 2013].

Evolocumab ist ein vollhumaner monoklonaler Immunglobulin G2 (IgG2)-Antikörper zur subkutanen (s. c.) Anwendung, der sich im Plasma gegen PCSK9 richtet [Reichert 2014, Amgen 2021]. Die extrazelluläre Interaktion des PCSK9-Antikörpers mit dem Zielprotein verhindert den durch PCSK9-bedingten, intrazellulären Abbau des LDL-R und erlaubt somit dessen Rückführung an die Zelloberfläche. Als Folge stehen quantitativ mehr LDL-R an der Oberfläche der Hepatozyten für die Aufnahme von LDL-C in die Hepatozyten zur Verfügung. Dies führt zu einer vermehrten Internalisierung und Degradierung von LDL-C und damit zu einer Senkung der LDL-C-Plasmakonzentration (siehe Abbildung 1) [Mullard 2012]. In Studien konnte eine Senkung des LDL-C zwischen 55 % und 75 % zusätzlich zur LDL-C-senkenden Wirkung der maximal tolerierbaren lipidsenkenden Therapie gezeigt werden [Amgen 2021]. Dieser Effekt blieb auch in der Langzeitanwendung über fünf Jahre erhalten [Amgen 2021, Koren 2019]. Neben der starken und nachhaltigen LDL-C-Senkung zeigte sich unter Evolocumab eine statistisch signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [Amgen 2021, Sabatine 2017].

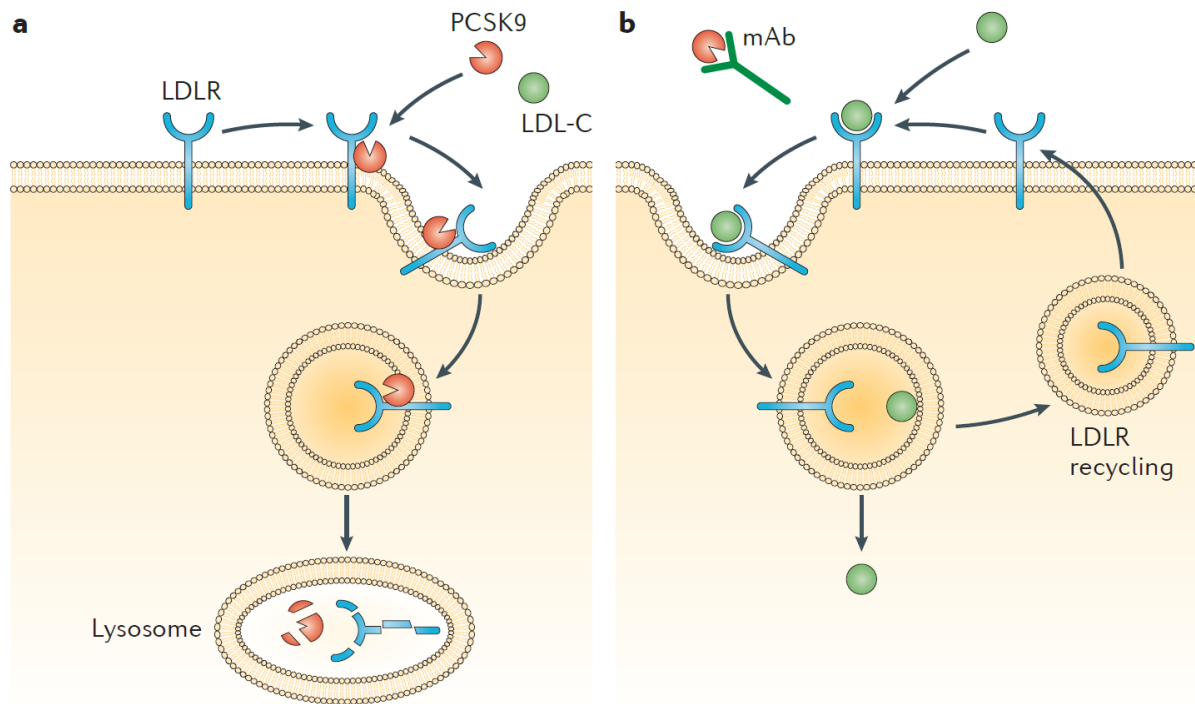


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Evolocumab

LDL-C (grün): Low-density Lipoprotein Cholesterin; LDL-R (blau): Low-density Lipoprotein Rezeptor; mAb: Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody); PCSK9 (rot): Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9

Quelle: [Mullard 2012]

Evolocumab ist der erste zugelassene PCSK9-Antikörper und steht nun auch neu für pädiatrische Patienten im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers) sowie für Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Anwendungsgebiet B des vorliegenden Dossiers) zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	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: • 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	nein	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	nein	26.11.2021	B
a: Fortlaufende 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.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Repatha[®] (Stand: November 2021) entnommen [Amgen 2021].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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: • 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
<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.	17.07.2015
<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: • 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Repatha® (Stand: November 2021) sowie der amtlichen Bekanntmachung der Europäischen Union (EU) entnommen [Amgen 2021, Amt für Veröffentlichung der Europäische Union 2018].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die für das Modul 2 herangezogenen relevanten Informationen zu administrativen Angaben zum Wirkstoff und zum Wirkmechanismus stammen aus öffentlichen Publikationen sowie der Fachinformation zu Evolocumab. Weiterführende Sekundärliteratur zum Wirkmechanismus und zur Pathogenese der Erkrankung wurden mittels einer zielgerichteten Freihandsuche im Internet identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Goldstein, J. L., Brown, M. S., Anderson, R. G., Russell, D. W., Schneider, W. J. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu Rev Cell Biol* 1985; 1: 1-39.

2. Nicholls, S. J., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., Chapman, M. J., Erbel, R. M. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(22): 2078-2087.

3. Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Sipahi, I., Libby, P., Raichlen, J. S. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556-1565.

4. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). ESC/EAS Pocket Guidelines. Version 2019. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien [online]. Stand: 2019. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien.pdf [Zugriff: 28.09.2021]. 2019.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. hier: Wirkstoff Bempedoinsäure (D-601) + Bempedoinsäure/Ezetimib (D-602) [online]. Stand: 09.03.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-604/2021-03-09_Wortprotokoll_Bempedoinsaeure-Bempedoinsaeure-Ezetimib_D-601_D-602.pdf [Zugriff: 02.04.2021]. 2021.
6. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188.
7. Brown, M. S., Goldstein, J. L. Lowering LDL—not only how low, but how long? Science 2006; 311(5768): 1721-1723.
8. Horton, J. D., Cohen, J. C., Hobbs, H. H. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. Trends Biochem Sci 2007; 32(2): 71-77.
9. Seidah, N. G., Sadr, M. S., Chrétien, M., Mbikay, M. The multifaceted proprotein convertases: their unique, redundant, complementary, and opposite functions. J Biol Chem 2013; 288(30): 21473-21481.
10. Urban, D., Pöss, J., Böhm, M., Laufs, U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2013; 62(16): 1401-1408.
11. Reichert, J. M. Antibodies to watch in 2014. MAbs 2014; 6(1): 5-14.
12. Amgen. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.12.2021]. 2021.
13. Mullard, A. Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. Nat Rev Drug Discov 2012; 11(11): 817-819.
14. Koren, M. J., Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Langslet, G., Wiviott, S. D. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. JACC 2019; 74(17): 2132-2146.
15. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N. Engl. J. Med. 2017; 376(18): 1713-1722.
16. Amt für Veröffentlichung der Europäische Union. Amtsblatt der Europäischen Union. Mitteilungen und Bekanntmachungen - Ausgabe in deutscher Sprache. 61. Jahrgang. C229 [online]. Stand: 29.06.2018. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2018:229:FULL&from=EN> [Zugriff: 01.11.2021]. 2018.