



IQWiG-Berichte – Nr. 1319

**Evolocumab
(familiäre
Hypercholesterinämie bei
Kindern und Jugendlichen ab
10 Jahren) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-171
Version: 1.0
Stand: 22.03.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Evolocumab (familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-171

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Manfred Gogol, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Unfallchirurgie, Alterstraumazentrum, Hannover

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Claudia Kapp
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender

Schlagwörter

Evolocumab, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung, NCT02392559

Keywords

Evolocumab, Hypercholesterolemia, Hyperlipoproteinemias, Benefit Assessment, NCT02392559

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
2.4 Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	18
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	18
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
2.5 Fragestellung 3: Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	19
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	19
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
2.6 Fragestellung 4: Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	20
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	20
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	21

3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	23
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.2).....	23
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	23
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3)	32
3.2.1	Behandlungsdauer	33
3.2.2	Verbrauch	33
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	35
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	35
3.2.6	Versorgungsanteile	35
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	36
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	36
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	38
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42
5	Literatur	45
Anhang A	Suchstrategien.....	51
Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie HAUSER-RCT	52
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	55

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab	4
Tabelle 3: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab	11
Tabelle 5: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
Tabelle 6: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	38
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	39
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab vs. Placebo	52
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Evolocumab vs. Placebo	54

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Prozentuale Veränderung des LDL-C Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Studie HAUSER-RCT	17
Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein (Low-Density-Lipoprotein)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterin (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin)
LDL-R	Low Density Lipoprotein Receptor (Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor)
LRx	Longitudinal Prescription Data
MEDPED	Make Early Diagnosis and Prevent Early Death
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2021 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 eines externen Sachverständigen (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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab:

- zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 10 bis 17 Jahren und
- in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) im Alter von 10 und 11 Jahren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
3	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
4	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Sofern keine Statintoleranz bzw. Kontraindikation besteht, ist Evolocumab gemäß Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit HeFH indiziert, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.
c. Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.
d. Gemäß Hinweis des G-BA kann die maximal tolerierte medikamentöse Therapie auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden. Darüber hinaus entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend.
e. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren ist zu berücksichtigen.

HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Für Fragestellung 2 und 4 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Fragestellungen 1 und 3 benennt der pU zwar die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, folgt dieser jedoch nur eingeschränkt und schlussfolgert, dass eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspreche. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend erläutert. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt dementsprechend für alle Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 12 Monaten herangezogen.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für

Fragestellung 1 und 3 nicht sachgerecht

Der pU gibt an, dass für die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern weder in den zugehörigen Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert sei, sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte“ Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Er hebt hervor, dass für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern insbesondere die Einschätzung bzw. Entscheidung der Ärztin oder des Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend sei und dass die maximal tolerierte Dosis einer Patientin bzw. eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden könne. Daher entspreche eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht. Zwar wird dem pU zugestimmt, dass eine maximal tolerierte Dosis nicht grundsätzlich mit der zugelassenen Höchstdosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann. Es existieren für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch klare Empfehlungen für eine Therapieeskalation in Abhängigkeit von den Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Werten. Empfehlungen für eine stabile Therapie unabhängig von LDL-C-Zielwerten finden sich in den Leitlinien hingegen nicht. Darüber hinaus weist der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit darauf hin, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Insgesamt liegt somit keine hinreichende Begründung zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt daher für alle Fragestellungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 1: Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Gegensatz dazu zieht der pU die 24-wöchige Studie HAUSER-RCT heran. Die vom pU vorgelegte Studie HAUSER-RCT ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird die Studie HAUSER-RCT beschrieben und der Ausschluss begründet.

Vom pU vorgelegte Studie HAUSER-RCT

Die Studie HAUSER-RCT ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie.

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche ≥ 10 und ≤ 17 Jahre mit einer diagnostizierten HeFH. Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen LDL-C Wert ≥ 130 mg/dl im nüchternen Zustand aufweisen sowie ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening mit einem zugelassenen Statin in stabiler Dosierung, die im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes keine weitere Intensivierung erfordert, behandelt worden sein.

In die Studie HAUSER-RCT wurden 158 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Evolocumab (N = 105) oder Placebo (N = 53) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Evolocumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Darüber hinaus haben Patientinnen und Patienten die fettarme Diät sowie die stabile lipidsenkende Therapie als Hintergrundtherapie während der Studienbehandlung unverändert fortgesetzt. Patientinnen und Patienten wurden 24 Wochen in der Studie HAUSER-RCT behandelt und konnten nach Studienende die Behandlung mit Evolocumab in der 1-armigen, offenen Extensionsstudie HAUSER-OLE fortsetzen bzw. bei vorheriger Behandlung mit Placebo neu beginnen.

Primärer Endpunkt in der Studie HAUSER-RCT war die Veränderung des LDL-C Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Studie HAUSER-RCT für die Nutzenbewertung

Die Studie HAUSER-RCT ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Maßgeblich für die Nichteignung sind:

- eine zu kurze Studiendauer von 24 Wochen (Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie ≥ 12 Monate),
- eine falsche Population (es war nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend der Zulassung von Evolocumab eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten) und
- die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da während der Studie trotz Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte keine Anpassungen der lipidsenkenden Therapie im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes bzw. der Ärztin erlaubt war.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind***Studienpool***

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind***Studienpool***

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch. Für die Intervention identifiziert der pU die 1-armige Studie HAUSER-OLE. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung durch.

Die 1-armige Studie HAUSER-OLE ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, liegen keine

geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 4: Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Studienpool

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert. In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch, identifiziert allerdings keine relevante Studie.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine Daten 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:

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

Tabelle 3: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
4	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Sofern keine Statintoleranz bzw. Kontraindikation besteht, ist Evolocumab gemäß Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit HeFH indiziert, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C Ziele nicht erreichen.

c. Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

d. Gemäß Hinweis des G-BA kann die maximal tolerierte medikamentöse Therapie auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden. Darüber hinaus entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend.

e. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren ist zu berücksichtigen.

HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 10 bis 17 Jahren und
- in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) im Alter von 10 und 11 Jahren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
3	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
4	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Sofern keine Statintoleranz bzw. Kontraindikation besteht, ist Evolocumab gemäß Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit HeFH indiziert, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen [3].
c. Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [4].
d. Gemäß Hinweis des G-BA kann die maximal tolerierte medikamentöse Therapie auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden. Darüber hinaus entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend.
e. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren ist zu berücksichtigen.

HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Für Fragestellung 2 und 4 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Fragestellungen 1 und 3 benennt der pU zwar die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, folgt dieser jedoch nur eingeschränkt und schlussfolgert, dass eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspreche. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend erläutert. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt dementsprechend für alle Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von ≥ 12 Wochen festlegt.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 1 und 3 nicht sachgerecht

In Modul 3 A und B sowie 4 A und B gibt der pU an, dass für die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern weder in den zugehörigen Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert sei, sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte“ Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Er hebt hervor, dass für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern insbesondere die Einschätzung bzw. Entscheidung der Ärztin oder des Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend sei und dass die maximal tolerierte Dosis einer Patientin bzw. eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden könne. Daher entspreche eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht. Zwar wird dem pU zugestimmt, dass eine maximal tolerierte Dosis nicht grundsätzlich mit der zugelassenen Höchstdosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann. Es existieren für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch klare Empfehlungen für eine Therapieeskalation in Abhängigkeit von den Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Werten. So wird in den Fachinformationen diverser Statine [5-7] der zugelassene Dosierungsbereich für Kinder und Jugendliche definiert und darauf hingewiesen, dass die Dosis nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit zu titrieren bzw. anzupassen ist. Auch die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) / European Atherosclerosis Society (EAS) empfiehlt, dass bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie die Behandlung mit einer niedrigen Statindosis begonnen und anschließend eskaliert werden soll, bis das Therapieziel (LDL-C-Werte < 135 mg/dl) erreicht ist [8]. Die S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt für pädiatrische Patientinnen und Patienten ebenfalls die Auftitration von Statinen nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit in Abhängigkeit von den LDL-C-Werten [9]. Darüber hinaus werden in der S2k Leitlinie Empfehlungen gegeben, welche Wirkstoffe zusätzlich zur Statintherapie gegeben werden sollen (z. B. Ezetemib), sofern unter einer Statintherapie das LDL-C Therapieziel nicht erreicht wird [9]. Empfehlungen für eine stabile Therapie unabhängig von LDL-C-Zielwerten finden sich in den Leitlinien hingegen nicht. Darüber hinaus weist der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit darauf hin, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Insgesamt liegt somit keine hinreichende Begründung zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt daher für alle Fragestellungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Fragestellung 1: Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

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 04.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 14.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Gegensatz dazu zieht der pU die 24-wöchige Studie HAUSER-RCT [10-14] heran.

Die vom pU vorgelegte Studie HAUSER-RCT ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Maßgeblich für die Nichteignung sind:

- eine zu kurze Studiendauer von 24 Wochen (Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie \geq 12 Monate),
- eine falsche Population (es war nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend der Zulassung von Evolocumab eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten) und
- die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da während der Studie trotz Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte keine Anpassungen der lipidsenkenden Therapie im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes bzw. der Ärztin erlaubt war.

Im Folgenden wird die Studie HAUSER-RCT beschrieben und der Ausschluss begründet. Studien- und Interventionscharakteristika der Studie HAUSER-RCT sind in Anhang B dargestellt.

Vom pU vorgelegte Studie HAUSER-RCT

Die Studie HAUSER-RCT ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie.

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche ≥ 10 und ≤ 17 Jahre mit einer diagnostizierten HeFH. Die Diagnose der HeFH erfolgte auf Basis genetischer Tests oder nach lokalen diagnostischen Kriterien (Simon-Broome Register Group [15], Dutch Lipid Clinic Network [16] oder Make Early Diagnosis and Prevent Early Death [MEDPED] [17]). Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen LDL-C Wert ≥ 130 mg/dl im nüchternen Zustand aufweisen sowie ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening mit einem zugelassenen Statin in stabiler Dosierung, die im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers keine weitere Intensivierung erfordert, behandelt worden sein. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine fettarme Diät einhalten und konnten zusätzlich mit weiteren lipidsenkenden Wirkstoffen, wie z. B. Ezetimib, Anionenaustauschern, Omega-3-Fettsäuren oder Niacin behandelt werden, sofern diese ≥ 4 Wochen bzw. bei einer Behandlung mit Fibraten ≥ 6 Wochen vor dem LDL-C-Screening in stabiler Dosierung angewendet wurden.

In die Studie HAUSER-RCT wurden 158 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Evolocumab (N = 105) oder Placebo (N = 53) randomisiert zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen LDL-C-Wert zum Screening (< 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl) und Alter bei Randomisierung (< 14 Jahre und ≥ 14 Jahre).

Die Behandlung mit Evolocumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [3] (siehe Tabelle 10). Darüber hinaus haben Patientinnen und Patienten die fettarme Diät sowie die stabile lipidsenkende Therapie als Hintergrundtherapie während der Studienbehandlung unverändert fortgesetzt. Anpassungen bzw. Optimierungen der lipidsenkenden Therapie waren während der Studienbehandlung nicht vorgesehen, außer sie waren klinisch notwendig. Wie eine klinische Notwendigkeit definiert war, geht aus den Studienunterlagen jedoch nicht hervor.

Patientinnen und Patienten wurden 24 Wochen in der Studie HAUSER-RCT behandelt und konnten nach Studienende die Behandlung mit Evolocumab in der 1-armigen, offenen Extensionsstudie HAUSER-OLE fortsetzen bzw. bei vorheriger Behandlung mit Placebo neu beginnen (siehe Tabelle 9).

Primärer Endpunkt in der Studie HAUSER-RCT war die Veränderung des LDL-C Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Studie HAUSER-RCT für die Nutzenbewertung

Studiendauer der Studie HAUSER-RCT nicht ausreichend

In Modul 4 A legt der pU in den Einschlusskriterien eine Mindeststudiendauer von ≥ 12 Wochen fest und schließt die 24-wöchige Studie HAUSER-RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt und es wird analog zu vorangegangenen Dossierbewertungen in der Indikation Hypercholesterinämie [18-23] eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten als erforderlich angesehen. Die Behandlung mit Evolocumab dient der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Evolocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können, ist daher eine längere Beobachtungsdauer als die vom pU in den Einschlusskriterien festgelegten 12 Wochen bzw. in der Studie HAUSER-RCT erfolgten 24 Wochen notwendig.

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 [3]. Als LDL-C-Zielwert empfehlen nationale und europäische Leitlinien bei Kindern > 10 Jahre einen LDL-C Wert < 135 mg/dl [8,24]. Die S2k Leitlinie definiert als Therapieziel einen LDL-C-Wert ≤ 130 mg/dl [9].

In der Studie HAUSER-RCT wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn bereits mit Atorvastatin (N = 68), Rosuvastatin (N = 51), Pravastatin (N = 19), oder Simvastatin (N = 18) behandelt wurden. Dabei entsprach die Dosierung dieser Statine größtenteils nicht der maximal zulässigen Dosis für Kinder mit HeFH. Zum Beispiel wurde lediglich 1 Patientin bzw. Patient jeweils mit der maximal zulässigen Dosis Atorvastatin (80 mg) behandelt [5], wohingegen die Mehrheit der Patientinnen und Patienten lediglich 10 mg (N = 20) oder 20 mg (N = 31) erhalten haben. Gemäß Einschlusskriterien erforderte die Statintherapie nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes zwar keine weitere Intensivierung. Gründe, weshalb eine Intensivierung der Statintherapie trotz eines mittleren LDL-C-Wertes von 184 mg/dl zu Studienbeginn nicht erforderlich oder nicht möglich war, liegen allerdings nicht vor. Auch etwaige Kriterien, anhand derer Prüffärztinnen und Prüffärzte eine Intensivierung der Statintherapie ausgeschlossen haben, sind nicht bekannt. Die vor Studienbeginn bei den Patientinnen und Patienten eingesetzte Statintherapie kann somit nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden. Zwar entspricht die zugelassene Maximaldosis nicht zwangsläufig auch der maximal tolerierten Dosis (siehe Abschnitt 2.2), jedoch ist es ohne Angabe von Gründen nicht plausibel, dass die zugelassene tägliche Maximaldosis für Kinder und Jugendliche nur in Ausnahmefällen erreicht wurde. Für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, ist somit nicht sichergestellt, dass

diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurde und eine Therapie mit Evolocumab überhaupt angezeigt war.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern festgelegt (vgl. Tabelle 4). Laut Hinweis des G-BA entspricht dabei die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt umfasste die lipidsenkende Therapie in der Studie HAUSER-RCT bei fast allen Patientinnen und Patienten 1 Statin (ausgenommen 1 Patientin bzw. Patient im Placeboarm mit Ezetimib-Monotherapie). Darüber hinaus erhielt ein geringer Anteil der Studienpopulation zusätzlich Ezetimib (13 %), Fischöl (4 %), Phytosterol Nos (1 %) oder Colesevelam (1 %) als Bestandteil der lipidsenkenden Therapie.

Anpassungen der lipidsenkenden Therapie waren weder zu Studienbeginn noch im weiteren Studienverlauf vorgesehen. Vielmehr sollte die zu Studienbeginn bestehende Therapie unverändert fortgeführt werden. Zwar waren Anpassungen bei klinischer Notwendigkeit gemäß Studienprotokoll möglich, allerdings bleibt zum einen unklar, wie die klinische Notwendigkeit definiert ist und zum anderen wurden diese Anpassungen auch bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten durchgeführt. Therapieanpassungen im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie, wie z. B. die Kombination der bestehenden lipidsenkenden Therapie mit einem zusätzlichen lipidsenkenden Wirkstoff, ein Wirkstoffwechsel oder Dosisanpassungen, waren somit in der Studie HAUSER-RCT nicht möglich. Darüber hinaus wurden Prüferärztinnen und Prüferärzte in der Studie HAUSER-RCT ab der Randomisierung bis zu 12 Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation oder Beendigung der Studie u. a. gegenüber den Lipidparametern verblindet. Insbesondere der LDL-C-Wert stellt jedoch einen relevanten Lipidparameter zur Therapiesteuerung in der vorliegenden Indikation dar, sodass eine zielwertorientierte Therapie nach Maßgabe des Arztes bzw. der Ärztin in der Studie HAUSER-RCT gar nicht möglich gewesen wäre.

Die fehlende Umsetzung der maximal tolerierten medikamentösen Therapie spiegelt sich ebenfalls in den Studienergebnissen zur prozentualen Veränderung des LDL-C Wertes wieder: im Placeboarm zeigt sich über den gesamten Studienverlauf ein nahezu unveränderter LDL-C-Wert (siehe Abbildung 1). Aufgrund der zu Studienbeginn außerhalb des Zielbereichs liegenden LDL-C-Werte wäre eine Optimierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten jedoch angezeigt gewesen.

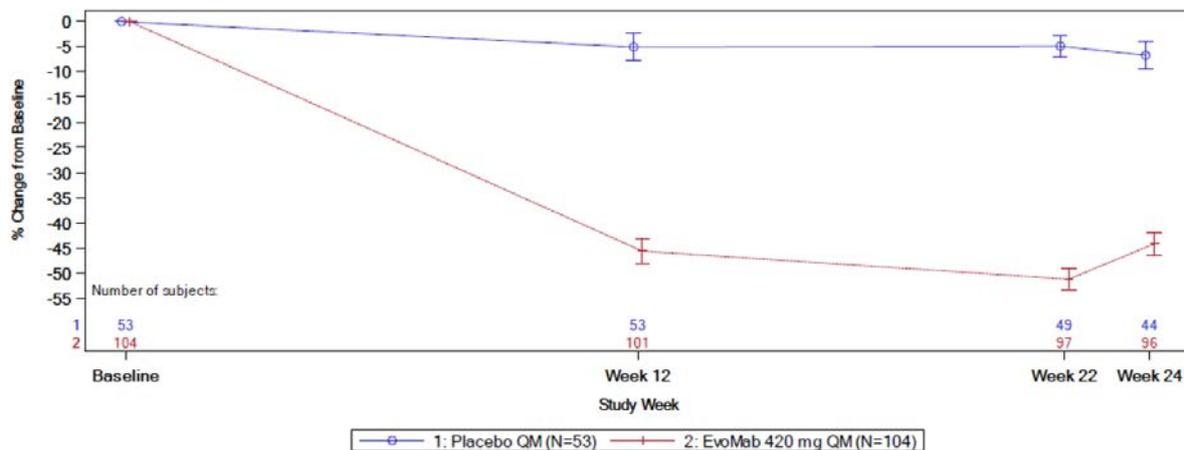


Abbildung 1: Prozentuale Veränderung des LDL-C Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Studie HAUSER-RCT

Zusammenfassend erfolgte in der Studie HAUSER-RCT ein Vergleich von Evolocumab vs. Placebo. Für einen adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe wäre es hingegen erforderlich gewesen, im Studienverlauf weitere Maßnahmen zur Reduktion der LDL-C-Werte zu ergreifen, wie z. B. Dosisanpassungen bzw. Dosisescalation, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkens oder auch den Wechsel auf ein anderes lipidsenkendes Regime. Insgesamt wurde in der Studie HAUSER-RCT die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe, somit nicht umgesetzt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, liegen keine geeigneten Daten vor. 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 die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie HAUSER-RCT einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht.

2.4 Fragestellung 2: Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 04.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 14.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich 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 die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Fragestellung 3: Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht 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 04.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 14.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch. Für die Intervention identifiziert der pU die 1-armige Studie HAUSER-OLE [25,26]. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung durch.

Die 1-armige Studie HAUSER-OLE ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Die Studie HAUSER-OLE wird im Folgenden beschrieben.

Studie HAUSER-OLE

Die Studie HAUSER-OLE ist eine 1-armige, offene Extensionsstudie mit Evolocumab. Eingeschlossen wurden 13 Patientinnen und Patienten ≥ 10 bis ≤ 17 Jahre mit einer diagnostizierten HoFH und einem Nüchtern-LDL-C Wert ≥ 130 mg/dl zum Screening, die mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie (z. B. Statine, Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher, Nikotinsäure oder die Kombinationen dieser Wirkstoffe) ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C Screening behandelt wurden. Darüber hinaus wurden 150 Patientinnen und Patienten mit HeFH eingeschlossen, die die Studie HAUSER-RCT mit dem zugewiesenen Prüfpräparat und ohne behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) abgeschlossen haben (siehe Tabelle 9). Für die vorliegende

Fragestellung ist lediglich die Teilpopulation mit einer diagnostizierten HoFH ≥ 10 und ≤ 11 Jahre relevant. Diese umfasst insgesamt 6 Patientinnen und Patienten. Während der 80-wöchigen Studie HAUSER-OLE wurden Patientinnen und Patienten mit Evolocumab, sowie einer Hintergrundtherapie bestehend aus einer lipidsenkenden Therapie und einer fettarmen Diät behandelt. Primärer Endpunkt in der Studie HAUSER-OLE waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UEs) zu Woche 80. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie HAUSER-OLE ist aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Auch der pU beansprucht keinen Zusatznutzen für Evolocumab und beschreibt, dass auf Basis der kleinen Fallzahl von 6 Patientinnen und Patienten sowie des nicht vergleichenden Studiendesigns kein Zusatznutzen ableitbar ist.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich 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 die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6 Fragestellung 4: Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evolocumab (Stand zum 04.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Evolocumab (letzte Suche am 04.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Evolocumab (letzte Suche am 14.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung identifiziert. In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch, identifiziert allerdings keine relevante Studie.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Evolocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
4	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Sofern keine Statintoleranz bzw. Kontraindikation besteht, ist Evolocumab gemäß Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit HeFH indiziert, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C Ziele nicht erreichen [3].
c. Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [4].
d. Gemäß Hinweis des G-BA kann die maximal tolerierte medikamentöse Therapie auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden. Darüber hinaus entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend.
e. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren ist zu berücksichtigen.

HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der HeFH und HoFH stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht aus der Population, um die die Zulassung von Evolocumab nun erweitert wurde. Gemäß Fachinformation [3] handelt es sich dabei um:

- Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder eine Statinintoleranz aufweisen oder für die ein Statin kontraindiziert ist, sowie
- Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

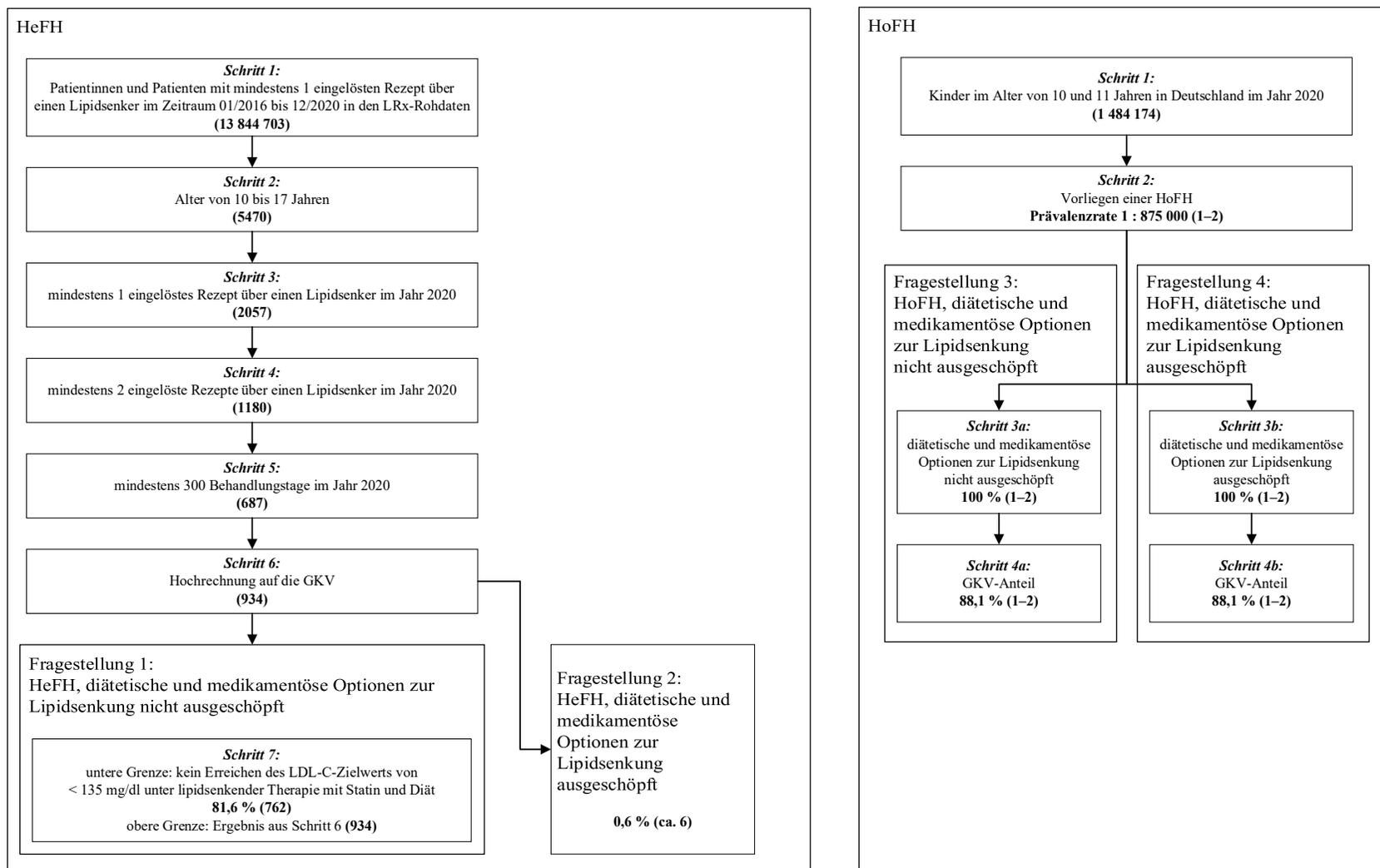
- Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1),
- Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2),
- Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 3) und
- Kinder mit HoFH im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 4).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf, da die gegenwärtig verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen dem pU zufolge häufig die Behandlungsziele verfehlen. Zusätzlich bedürfe es spezifisch zugelassener Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen, von denen keine besonderen Sicherheitsbedenken ausgehen. Außerdem seien medikamentöse Behandlungen erforderlich, die eine Umstellung auf eine Lipidapherese verzögern bzw. deren Frequenz mindern oder – mit Bezug auf die HeFH – bestenfalls sogar verhindern können.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Personen bzw. Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LRx: Longitudinal Prescription Data; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

HeFH

Der pU stellt 2 Routinedatenanalysen dar, wobei er 1 von ihnen letztlich nicht für die Anzahl der Patientinnen und Patienten heranzieht und somit lediglich ergänzend darstellt. Der pU begründet dies mit der in der Datenquelle geringeren Anzahl an Fällen. Zur Herleitung der Patientenzahlen wendet der pU für beide Routinedatenanalysen vergleichbare Kriterien an. Vor diesem Hintergrund wird die vom pU lediglich ergänzend dargestellte Routinedatenanalyse in der vorliegenden Bewertung nicht beschrieben und nicht bewertet. Die stattdessen vom pU für die Herleitung der Patientenzahlen herangezogene Routinedatenanalyse wird im Folgenden beschrieben und weiter unten bewertet.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 eingelösten Rezept über einen Lipidsenker im Zeitraum 01/2016 bis 12/2020

Der pU verweist auf die Beschreibung einer Routinedatenanalyse des Unternehmens IQVIA [27]. Der Routinedatenanalyse liegt die Longitudinal-Prescription-Data(LRx)-Datenbank zugrunde, in der laut pU monatlich anonymisierte Informationen – u. a. anonymisierte Identifikationsnummern und Alter der Patientinnen und Patienten, Wirkstoffe und Anatomisch-therapeutisch-chemische(ATC)-Codes der verschriebenen Medikationen – von etwa 80 % aller GKV-Rezepte in Deutschland erfasst werden. Dabei werden dem pU zufolge Daten tatsächlich eingelöster Rezepte über die Apothekenrechenzentren erfasst. Angaben zur Diagnose liegen dabei nicht vor.

Laut pU lag bei 13 844 703 Patientinnen und Patienten in den LRx-Rohdaten mindestens 1 eingelöstes Rezept über einen Lipidsenker (ATC-Klasse C10A oder C10C) im Zeitraum 01/2016 bis 12/2020 vor.

Schritte 2 bis 5: Alter von 10 bis 17 Jahren, Einschränkung auf das Jahr 2020, mindestens 2 eingelöste Rezepte über einen Lipidsenker, mindestens 300 Behandlungstage

In der Routinedatenanalyse (siehe Schritt 1) wurden zusätzlich die folgenden Kriterien angewendet:

- Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren (Schritt 2)
- Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 eingelösten Rezept über einen Lipidsenker (ATC-Klasse C10A oder C10C) im Jahr 2020 (Schritt 3)
- Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 eingelösten Rezepten über einen Lipidsenker (ATC-Klasse C10A oder C10C) im Jahr 2020 (Schritt 4)
- Patientinnen und Patienten mit mindestens 300 Behandlungstagen im Jahr 2020, berechnet über einen Reichweitenansatz auf Basis der Packungsgröße (Schritt 5)

Der pU gibt als Ergebnis 687 Patientinnen und Patienten in den LRx-Rohdaten an.

Schritt 6: Hochrechnung auf die GKV

Laut pU erfolgte eine Hochrechnung auf die Gesamtzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten regional (Kassenärztliche Vereinigungen) nach Jahr und Therapiegruppe (Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 [PCSK9], Statine, andere) anhand der Einheiten in Pharmascope (Gesamtzahl der GKV-Einheiten) und LRx (Stichprobe der GKV-Einheiten). Die nationale Gesamthochrechnung stelle die Summe der regionalen Hochrechnung dar. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 934 Patientinnen und Patienten in der GKV an.

Fragestellung 1: HeFH, diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft

Schritt 7: untere Grenze: kein Erreichen des LDL-C-Zielwerts von < 135 mg/dl unter lipidsenkender Therapie mit Statin und Diät; obere Grenze: Ergebnis aus Schritt 6

Der pU verweist auf Zusatzauswertungen zur Studie HAUSER-RCT [28] und gibt an, dass 18,4 % der Patientinnen und Patienten unter Placebo + Hintergrundtherapie (gemäß Studiendesign lipidsenkende Therapie mit mindestens einem Statin und Diät) einen LDL-C-Zielwert von < 135 mg/dl erreichten, den er aus Leitlinien der ESC und der EAS sowie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) ableitet [8,24]. Aus der Multiplikation des Anteilswert der verbleibenden Patientinnen und Patienten (81,6 % ohne Erreichen des LDL-C-Zielwerts) mit dem Ergebnis aus Schritt 6 resultiert laut pU eine Anzahl von 762 Patientinnen und Patienten in der GKV als untere Grenze für die Population der Fragestellung 1.

Als obere Grenze zieht der pU die in Schritt 6 bestimmte Anzahl von 934 Patientinnen und Patienten in der GKV heran.

Fragestellung 2: HeFH, diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft

Der pU veranschlagt für das Kriterium „diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft“ einen Anteilswert der Patientinnen und Patienten, für die eine Lipidapherese infrage kommt. Hierzu teilt der pU eine Spanne bestehend aus:

- einer unteren Grenze von ca. 1500 Patientinnen und Patienten (Angabe aus dem Beschluss des G-BA aus dem Jahr 2016 zu Evolocumab für Patientinnen und Patienten mit heterozygot familiärer und nicht familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind [29]) und
- einer oberen Grenze von 1565 Patientinnen und Patienten (Anzahl der von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [KBV] für das Jahr 2019 angenommenen Anträge zur Low-Density-Lipoprotein[LDL]-Apherese bei schwerer Hypercholesterinämie [30])

durch eine Gesamtzahl von 273 250 bis 273 315 Patientinnen und Patienten mit heterozygot familiärer und nicht familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie (Summe aus der vom G-BA im Beschluss zu Bempedoinsäure/Ezetimib im Jahr 2021 angegebenen

Anzahl von ca. 271 750 Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind [31], und der oben genannten Spanne von ca. 1500 bis 1565 Patientinnen und Patienten). Als Ergebnis gibt der pU einen Anteilswert von 0,6 % an, den er mit dem Ergebnis aus Schritt 6 (934 Patientinnen und Patienten) multipliziert. Dies ergibt laut pU eine Anzahl von ca. 6 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Population der Fragestellung 2.

HoFH

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HoFH (Fragestellung 3: diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft; Fragestellung 4: diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft) leitet der pU in separaten Schritten unabhängig vom Vorgehen zur HeFH her, die im Folgenden beschrieben werden.

Schritt 1: Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren in Deutschland im Jahr 2020

Der pU zieht eine Fortschreibung des Bevölkerungsstands vom Statistischen Bundesamt auf Grundlage des Zensus des Jahres 2011 heran [32]. Der pU summiert die darin angegebenen Anzahlen an 10- und 11-jährigen Personen in Deutschland zum Stichtag 31.12.2020 und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 1 484 174 Personen an.

Schritt 2: Vorliegen einer HoFH

Um die Anzahl der Personen aus Schritt 1 zu bestimmen, bei denen eine HoFH vorliegt, berechnet der pU zunächst eine Prävalenzrate der HoFH. Hierzu zieht er eine Publikation von Walzer et al. aus dem Jahr 2013 heran, der zufolge über eine Befragung von 187 Ärztinnen und Ärzten aus deutschen Apheresezentren und Lipidambulanzen 95 Patientinnen und Patienten mit HoFH identifiziert wurden [33]. Anschließend teilt der pU diese Anzahl durch den vom Statistischen Bundesamt auf Grundlage des Zensus des Jahres 2011 zum Stichtag 31.12.2020 angegebenen Bevölkerungsstand von 83 155 031 Personen in Deutschland [34]. Als Ergebnis gibt der pU eine Prävalenzrate von etwa 1: 875 000 für die HoFH an. Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt 1 ergibt sich laut pU eine Anzahl von 1 bis 2 HoFH-Patientinnen und -Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren.

Fragestellungen 3 und 4

Schritt 3a: diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft (Fragestellung 3)

Der pU trifft die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 für das Kriterium der Fragestellung 3 (diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft) infrage kommen. Er begründet dies damit, dass für die Zielpopulation keine Angaben zum Anteil mit einer Ausschöpfung der medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung vorliegen.

*Schritt 3b: diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft
(Fragestellung 4)*

Der pU führt eine Publikation von Schettler et al. aus dem Jahr 2019 [35] an. Darin ist angegeben, dass eine Lipoproteinapherese prinzipiell nur dann indiziert ist, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind und der Behandlungseffekt nicht ausreichend ist. Zusätzlich ist der Publikation zu entnehmen, dass nach HoFH-Diagnosestellung bereits im Kindesalter mit der Lipoproteinapherese begonnen werden sollte und sie grundsätzlich mit der maximal möglichen lipidsenkenden Pharmakotherapie kombiniert werden sollte. Der pU geht daher davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 für das Kriterium der Fragestellung 4 (diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft) infrage kommen.

Schritte 4a und 4b: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [34,36] ermittelt der pU für die Fragestellungen 3 und 4 jeweils eine Anzahl von 1 bis 2 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist nicht vollständig nachvollziehbar. Je Fragestellung ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV mit Unsicherheit behaftet, wobei die von ihm für die Fragestellungen 3 und 4 jeweils angegebene Anzahl für die Gesamtheit der Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren in der GKV in der Größenordnung plausibel ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Weitere Einschränkung der GKV-Zielpopulation

Der G-BA weist darauf hin, dass die Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [4] zu beachten sind. Dementsprechend beschränkt sich die GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatientinnen und -patienten. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko der pU in die jeweilige Patientenzahl eingeschlossen hat.

Fragestellung 1: HeFH, diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft

Zu Schritten 1, 3 und 4: eingelöste Rezepte über Wirkstoffe der ATC-Klassen C10A und C10C im ambulanten Bereich

Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, obwohl sie keine HeFH aufweisen und somit auszuschließen sind, weil zu den ATC-Klassen C10A und C10C auch z. B. Rosuvastatin, Simvastatin und Ezetimib zählen, die nicht ausschließlich für die HeFH zugelassen sind [6,7,37].

Zu Schritt 5: mindestens 300 Behandlungstage im Jahr 2020

Über das Kriterium von mindestens 300 Behandlungstagen im Jahr 2020 erfolgt eine Einschränkung auf – dem pU zufolge – volltherapierte Patientinnen und Patienten. Dieser

Zeitraum berücksichtige u. a. mögliche Abweichungen in der Compliance unter Real-World-Bedingungen. Dieses Vorgehen ist nicht vollständig nachvollziehbar. In die Zielpopulation sind – abweichend vom Vorgehen des pU – auch Patientinnen und Patienten einzuschließen, die beispielsweise nicht von Beginn des Jahres 2020 an behandelt wurden und / oder eine niedrigere Compliance aufweisen und aus diesen Gründen keine 300 Behandlungstage im Jahr 2020 erreicht haben.

Zu Schritten 6 und 7: Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Für die obere Grenze (Schritt 6) hat der pU keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Auch ist in der oberen Grenze eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten enthalten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele erreichen und somit aus der Zielpopulation auszuschließen sind.

Für die untere Grenze (Schritt 7) hat der pU einen Anteilswert für „kein Erreichen des LDL-C-Zielwerts von < 135 mg/dl unter lipidsenkender Therapie mit Statin und Diät“ veranschlagt. Es ist unklar, inwieweit bei Patientinnen und Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, trotzdem diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.

Der pU weist selbst darauf hin, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in der von ihm für die Fragestellung 1 angegebenen Anzahl enthalten ist.

Fragestellung 2: HeFH, diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft

Die oben zu den Schritten 1 bis 5 der Fragestellung 1 beschriebenen Unsicherheiten gelten auch für die Fragestellung 2. Die maßgeblichen zusätzlichen Unsicherheiten, die Fragestellung 2 betreffen, werden im Folgenden dargestellt.

Der pU gibt selbst an, dass er für den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Lipidapherese infrage kommt, Daten von Erwachsenen zugrunde legt, da keine Angaben für die Altersgruppe von 10 bis 17 Jahren verfügbar seien. Zusätzlich sind die Daten der Erwachsenen nicht auf HeFH beschränkt, sondern sie umfassen die primäre Hypercholesterinämie insgesamt sowie zusätzlich die gemischte Dyslipidämie. Darüber hinaus sind die Patientenzahlen auch für diese Population mit Unsicherheiten behaftet (siehe erstmalige Bewertung dieser Patientenzahlen [38]).

Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten durch die Operationalisierung des pU ausgeschlossen werden, die zwar nicht mit einer LDL-Apherese behandelt werden, für die aber dennoch diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die somit einzuschließen sind.

Fragestellungen 3 und 4: HoFH, diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft (Fragestellung 3) bzw. ausgeschöpft (Fragestellung 4)***Zu Schritt 2: Vorliegen einer HoFH***

Die vom pU berechnete Prävalenzrate ist mit Unsicherheit behaftet. Einerseits ist der Publikation von Walzer et al. [33] zu entnehmen, dass nicht alle der kontaktierten Zentren an der Befragung teilgenommen haben, sodass unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten mit HoFH nicht erfasst wurden. Andererseits weisen die Autoren darauf hin, dass Mehrfachzählungen vorliegen könnten. Zusätzlich ist die Prävalenzrate, die sich auf die Gesamtbevölkerung bezieht, nicht auf Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren übertragbar, weil die HoFH eine verringerte Lebenserwartung bedingt, sodass für Kinder eine höhere Prävalenzrate anzunehmen ist als für die Gesamtbevölkerung.

Trotz der genannten Unsicherheiten ist die vom pU angegebene Anzahl der Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren in der GKV in der Größenordnung plausibel, da eine eigene Berechnung auf Basis einer Inzidenzrate der HoFH bei Neugeborenen von etwa 1: 250 000 bis 1: 1 000 000 (siehe vom pU gelieferte Quelle [39]) eine Patientenzahl in ähnlicher Größenordnung ergibt.

Zu Schritten 3a und 3b: diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft (Fragestellung 3) bzw. ausgeschöpft (Fragestellung 4)

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU die Gesamtzahl der Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren auch jeweils für die Fragestellung 3 und die Fragestellung 4 veranschlagt. Es liegen keine Daten vor, die eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu diesen Fragestellungen ermöglichen. Daher ist die vom pU angegebene Patientenzahl je Fragestellung mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die HeFH könne dem pU zufolge eine Sensibilisierung für die Erkrankung zu einem Anstieg der Diagnoseraten und somit der Prävalenz führen. Da jedoch unklar sei, in welchem Zeitraum eine solche Veränderung stattfinden könnte, könne insgesamt keine eindeutige Prognose innerhalb der nächsten 5 Jahre gegeben werden.

Für die HoFH sei mangels Daten eine Abschätzung der Änderung der Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht möglich.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in den Modulen 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- für Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1):
 - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
- für Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2):
 - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
- für Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 3):
 - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
- für Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 4):
 - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Für die Fragestellungen 3 und 4 liefert der pU Kostenangaben u. a. für eine Evolocumab-Monotherapie. Diese Angaben werden aus der folgenden Darstellung und Bewertung ausgeschlossen, da Evolocumab in diesen Fragestellungen ausschließlich in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet wird [3].

Für die Fragestellungen 1 und 3 berechnet der pU für das zu bewertende Arzneimittel die Kosten für Evolocumab als Monotherapie (ausschließlich für die Fragestellung 1 relevant, siehe oben), Evolocumab + (Simvastatin [nur für die Fragestellung 1] oder Atorvastatin) als untere Grenze und Evolocumab + Atorvastatin + Colestyramin als obere Grenze der Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie berechnet der pU

die Kosten für Simvastatin (betrifft die Fragestellung 1) bzw. Atorvastatin (betrifft die Fragestellungen 1 und 3) als untere Grenze und Colestyramin + Atorvastatin als obere Grenze.

Für die Fragestellungen 2 und 4 berechnet der pU für das zu bewertende Arzneimittel die Kosten für Evolocumab als Monotherapie (ausschließlich für die Fragestellung 2 relevant, siehe oben), Evolocumab + (Simvastatin [nur für die Fragestellung 2] oder Atorvastatin) als untere Grenze und Evolocumab + Atorvastatin + Colestyramin als obere Grenze der Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie berechnet der pU die Kosten für eine LDL-Apherese als Monotherapie als untere Grenze und für eine LDL-Apherese + Atorvastatin + Colestyramin als obere Grenze.

Die Kostenangaben des pU gelten je Folgejahr.

Der pU berechnet keine Kosten für weitere Wirkstoffe, die ebenfalls im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt werden können, beispielsweise Pitavastatin und Fluvastatin. Zusätzlich ist unklar, weshalb der pU den Wirkstoff Simvastatin für die Kostenberechnungen zu Kindern mit HoFH (Fragestellungen 3 und 4) nicht berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,5-7,37,40-42] bzw. zur LDL-Apherese dem Vorgehen des G-BA im 1. Verfahren zu Evolocumab [43].

Für Ezetimib gibt der pU korrekt an, dass laut Fachinformation [37] für Kinder und Jugendliche keine Dosierungsempfehlung gegeben werden kann. Er veranschlagt daher die für Erwachsene empfohlene tägliche Behandlung.

Für Pravastatin gibt der pU korrekt an, dass in der Fachinformation [41] für Kinder mit HoFH (Fragestellungen 3 und 4) keine Dosierungsempfehlung vorliegt. Für diese Patientinnen und Patienten veranschlagt er daher die in der Fachinformation für Kinder mit HeFH im Alter von 8 bis 13 Jahren empfohlene tägliche Behandlung.

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Für Evolocumab und die LDL-Apherese rundet der pU auf ganze Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr für die obere Grenze von Evolocumab und sowohl die untere als auch die obere Grenze der LDL-Apherese.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Behandlung sind weitgehend nachvollziehbar auf Basis der Fachinformationen [3,5-7,37,40-42] – mit Ausnahme von Colestyramin. Der Verbrauch von Colestyramin richtet sich für Kinder und Jugendliche nach dem Körpergewicht

[42]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 10-Jährigen (37,6 kg) als untere Grenze und 11-Jährigen (42,1 kg) als obere Grenze bei HoFH bzw. 17-Jährigen (67,0 kg) als obere Grenze bei HeFH gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [44] zugrunde. Auf dieser Basis veranschlagt der pU als untere Grenze pro Behandlung $\frac{1}{2}$ Beutel. Der Fachinformation sind keine Zubereitungshinweise auf Basis von $\frac{1}{2}$ Beuteln zu entnehmen. Bei Veranschlagung von ganzen Beuteln entsteht ein entsprechend höherer Verbrauch für die untere Grenze. Für die obere Grenze veranschlagt der pU für Kinder mit HoFH pro Behandlung 6 Beutel (entspricht 24 g). Dies ist die für Erwachsene angegebene maximale Tagesdosis. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass es sich bei der HoFH um eine schwere Erkrankungsform der Hypercholesterinämie mit teils vollständigem Fehlen der Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor(LDL-R)-Funktion handelt. Wird stattdessen für 11-jährige Kinder mit HoFH mit einem Körpergewicht von 42,1 kg die in der Fachinformation angegebene Formel angewendet, so ergibt dies eine Tagesdosis von 14,43 g, die 4 ganze Beutel erfordert (eigene Berechnungen). Allerdings kann laut Fachinformation die Dosis bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden.

Der pU veranschlagt für Ezetimib den Verbrauch für Erwachsene und für Pravastatin den Verbrauch für Kinder mit HeFH im Alter von 8 bis 13 Jahren für Kinder mit HoFH (siehe Abschnitt 3.2.1).

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2021 wieder.

Für Colestyramin stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung.

Für Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Colestyramin, Ezetemib und Ezetimib/Simvastatin veranschlagt der pU den Apothekenrabatt, nicht jedoch einen zusätzlichen Rabatt auf Basis des jeweiligen Festbetrags. Für Colestyramin und für die untere Grenze von Rosuvastatin veranschlagt der pU allerdings einen Rabatt, der demjenigen auf Basis des jeweiligen Festbetrags entspricht.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich laut pU aus der Gebührenordnungsposition 04572 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Zusatzpauschale kindernephrologische Betreuung bei LDL-Apherese: 16,58 € mit Stand 2021 4. Quartal) [45] und einer Sachkostenpauschale zusammen. Auf Basis der öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen sowie bereits vom G-BA veranschlagten Kosten (siehe z. B. [46]) gibt der pU eine Spanne von 869,20 € bis 1278,23 € an, woraus sich Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 885,78 € bis 1294,81 € ergeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Evolocumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt der pU an, dass gemäß den Fachinformationen [3,5-7,37,40-42] keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Dies ist weitgehend plausibel. Für Atorvastatin ist der Fachinformation [5] zu entnehmen, dass Leberfunktionstests in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden sollten.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind bei der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) (in der Größenordnung) plausibel – mit folgenden Ausnahmen:

- Für Evolocumab berücksichtigt der pU nicht die Kosten einer ggf. Kombination mit einer LDL-Apherese (betrifft ausschließlich die Fragestellungen 2 und 4).
- Für Pravastatin bei Kindern mit HoFH können die Jahrestherapiekosten von den Angaben des pU abweichen, da sie auf der Dosierungsempfehlung für HeFH basieren und für HoFH keine Dosierungsempfehlung vorliegt.
- Für Ezetimib/Simvastatin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten im Vergleich zur Veranschlagung eines Rabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt.
- Für Colestyramin als Monotherapie ist die vom pU angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten im Vergleich zur Veranschlagung ganzer Beutel (siehe Abschnitt 3.2.2) unterschätzt, und die oberen Grenzen sind im Vergleich zur Veranschlagung wirtschaftlicherer Präparate teilweise überschätzt.
- Für Ezetimib können die Jahrestherapiekosten von den Angaben des pU abweichen, da sie auf der Dosierungsempfehlung für Erwachsene basieren und für Kinder und Jugendliche keine Dosierungsempfehlung vorliegt.

Für Atorvastatin ist die vom pU angegebene untere Grenze der Arzneimittelkosten trotz des nicht veranschlagten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel, die obere Grenze hingegen ist im Vergleich zur Veranschlagung dieses Rabatts überschätzt. Es fallen für diesen Wirkstoff Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation korrekt wieder. Er schätzt den Einfluss von Therapieabbrüchen auf die Versorgungsanteile als vernachlässigbar ein. Des Weiteren gibt er an, dass von einer regelhaften ambulanten Versorgung auszugehen ist. Insgesamt sind aus Sicht des pU keine belastbaren Angaben und Berechnungen zu den erwarteten Versorgungsanteilen möglich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Evolocumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgende Anwendungsgebiete:

- Evolocumab 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.
- Evolocumab 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren sowie Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder und Jugendliche mit HeFH ^b im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^c	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
4	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^c	LDL-Apherese ^e (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Sofern keine Statintoleranz bzw. Kontraindikation besteht, ist Evolocumab gemäß Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit HeFH indiziert, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C Ziele nicht erreichen [3].
c. Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [4].
d. Gemäß Hinweis des G-BA kann die maximal tolerierte medikamentöse Therapie auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden. Darüber hinaus entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend.
e. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren ist zu berücksichtigen.

HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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 ^a	Kommentar
Evolocumab	Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder eine Statintoleranz aufweisen oder für die ein Statin kontraindiziert ist, sowie Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren ^b , davon diejenigen mit	-	-
	HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1)	762–934	Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Unklarheit, wie viele Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko eingeschlossen wurden,
	HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2)	ca. 6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ der potenzielle Einschluss von Patientinnen und Patienten mit abweichenden Erkrankungen, ▪ die Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 300 Behandlungstagen im Jahr 2020 und ▪ für die Fragestellung 2 die Beschränkung auf ausschließlich Patientinnen und Patienten, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden.
	HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 3)	1–2	Die Angabe von 1–2 Patientinnen und Patienten ist für die Gesamtheit der Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren in der GKV in der Größenordnung plausibel. Je Fragestellung ist die Veranschlagung dieser Spanne nicht nachvollziehbar. Mangels Daten ist die Angabe je Fragestellung mit Unsicherheit behaftet.
	HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 4)	1–2	
<p>a. Angaben des pU b. nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [4]</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel						
Evolocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren ^b	5858,32 ^c –6853,22 ^d	0	0	5858,32 ^c –6853,22 ^d	Die angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten ist plausibel. Die angegebene obere Grenze der Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel. Es können höhere Jahrestherapiekosten in Kombination mit LDL-Apherese entstehen. Bei einer Kombination mit Atorvastatin (betrifft die angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten) entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren	5902,81 ^c –14 123,86 ^d	0	0	5902,81 ^c –14 123,86 ^d	Die angegebene untere Grenze der Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel. Die angegebene obere Grenze ist überschätzt. Es können höhere Jahrestherapiekosten in Kombination mit LDL-Apherese entstehen. Bei einer Kombination mit Atorvastatin (betrifft zumindest die angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten) entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie						
maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-resorptionshemmern und Anionen-austauschern	Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipid-senkung nicht ausgeschöpft worden sind	44,49 ^f – 988,75 ^g	0	0	44,49 ^f – 988,75 ^g	Die angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel. Die angegebene obere Grenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt. Bei einer Kombination mit Atorvastatin (betrifft die angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten) entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipid-senkung ausgeschöpft worden sind	23 030,28 ^h – 68 318,87 ⁱ	0	0	23 030,28 ^h – 68 318,87 ⁱ	Die angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten ist plausibel. Für die obere Grenze entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-resorptionshemmern und Anionen-austauschern	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipid-senkung nicht ausgeschöpft worden sind	44,49 ^j – 1430,84 ^g	0	0	44,49 ^j – 1430,84 ^g	Die angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel. Die angegebene obere Grenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt. Bei einer Kombination mit Atorvastatin (betrifft zumindest die angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten) entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Kinder mit HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipid-senkung ausgeschöpft worden sind	23 030,28 ^h – 68 760,96 ⁱ	0	0	23 030,28 ^h – 68 760,96 ⁱ	Die angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten ist plausibel. Die angegebene obere Grenze ist überschätzt, wobei für sie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, die der pU nicht veranschlagt.
<p>a. Angaben des pU oder aus den Angaben des pU hergeleitet</p> <p>b. ausschließlich Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder eine Statintoleranz aufweisen oder für die ein Statin kontraindiziert ist</p> <p>c. Diese Angabe bezieht sich auf Evolocumab als Monotherapie.</p> <p>d. Diese Angabe bezieht sich auf Evolocumab + Colestyramin + Atorvastatin.</p> <p>e. Diese Angabe bezieht sich auf Evolocumab + Atorvastatin.</p> <p>f. Diese Angabe bezieht sich auf Simvastatin oder Atorvastatin (jeweils identische Angaben).</p> <p>g. Diese Angabe bezieht sich auf Colestyramin + Atorvastatin.</p> <p>h. Diese Angabe bezieht sich auf LDL-Apherese als Monotherapie.</p> <p>i. Diese Angabe bezieht sich auf LDL-Apherese + Colestyramin + Atorvastatin.</p> <p>j. Diese Angabe bezieht sich auf Atorvastatin.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; 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.

„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.*
- *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 Fertipens 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 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.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AMGEN. Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone [online]. 2021 [Zugriff: 28.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III; 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), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 2022 [Zugriff: 28.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-714/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2022-01-18.pdf.
5. Aliud Pharma. Atorvastatin AL Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
6. Elpen Pharmaceutical. ROSUVASTATIN-ELPEN 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Ratiopharm. Simvastatin-ratiopharm 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
9. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen [online]. 2015 [Zugriff: 01.02.2022]. URL: <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf>.

10. Gaudet D, Langslet G, Gidding SS et al. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design of the HAUSER-RCT study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5): 1199-1207. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.007>.
11. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383(14): 1317-1327. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2019910>.
12. ClinicalTrials.gov. NCT02392559. Trial Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition in Paediatric Subjects With Genetic Low-Density Lipoprotein (LDL) Disorders (HAUSER-RCT) [online]. 2020 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392559>.
13. E. U. Clinical Trials Register. 2014-002277-11. Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) [online]. 2021 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002277-11/BE>.
14. Amgen. Clinical Study Report: Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HAUSER-RCT). 2021.
15. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303(6807): 893-896. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.303.6807.893>.
16. WHO Human Genetics Programme. Familial Hypercholesterolaemia (FH); Report of a second WHO Consultation; Geneva, 4 September 1998 [online]. 1999 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66346/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf.
17. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72(2): 171-176. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90155-6](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(93)90155-6).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-13_inclisiran_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bempedoinsäure (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-92_bempedoinsaeure_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bempedoinsäure/Ezetimib (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-91_bempedoinsaeure-ezetimib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-74_alirocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-19_evolocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-38_evolocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
24. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, European Society of Cardiology. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien [online]. 2019 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf.
25. Amgen. Clinical Study Report: Open-label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for low-density lipoprotein (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) HAUSER-OLE (Interim Analysis). 2020.
26. ClinicalTrials.gov. NCT02624869. Open Label Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Pediatric Subjects (10 to 17 Years of Age) With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). (HAUSER-OLE) [online]. 2021 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624869?term=NCT02624869&draw=2&rank=1>.

27. Amgen. STROSA-Bericht: Quantifizierung der GKV-relevanten pädiatrischen Patientenpopulation im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2021.
28. Amgen. Post hoc Auswertungen: Table amnog 123-4.3.2. Analysis of LDL-C Achievement of <135 mg/dL at Week 24 Without Upper Bound Subjects with Baseline LDL-C at Least 135 mg/dL Study 20120123 (Full Analysis Set). 2021.
29. 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]. 2016 [Zugriff: 03.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2620/2016-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-181_Aenderung_BAnz.pdf.
30. Kassenärztliche Bundesvereinigung. KBV-Qualitätsbericht Ausgabe 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2020.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) [online]. 2021 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_BAnz.pdf.
32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre zum 31.12.2020 [online]. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=result&code=12411-0005&deep=true>.
33. Walzer S, Travers K, Rieder S et al. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. Clinicoecon Outcomes Res 2013; 5: 189-192. <https://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S43087>.
34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 03.08.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
35. Schettler V, de Groot K, Fassbender C et al. Standard der Therapeutischen Apherese 2019 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V [online]. 2019 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html>.

36. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
37. Ratiopharm. Ezetimib-ratiopharm 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-47_alirocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
39. Koletzko B. Hyperlipoproteinämien. In: Rodeck B, Zimmer KP (Ed). Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Berlin: Springer; 2013. S. 665-669.
40. Ratiopharm. Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm Tabletten: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
41. Holsten Pharma. Pravastatin Holsten: Fachinformation [online]. 2019 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
42. Cheplapharm Arzneimittel. Quantalan zuckerfrei: Fachinformation [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
43. 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. Vom 9. März 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_TrG.pdf.
44. G. B. E. Bund. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017, alle Geschlechter [online]. 2021 [Zugriff: 15.12.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe!/pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=12943532&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=31097318&p_version=5&D.000=3&D.002=2&D.003=3&D.100=1.
45. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM 04572 Zusatzpauschale kindernephrologische Betreuung bei LDL-Apherese. Stand 2021/4 [online]. 2021 [Zugriff: 15.12.2021]. URL: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/04572_2903212827075407551812.html.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie). Vom 15. Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 07.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7674/2021-07-15_AM-RL-XII_Inclisiran_D-640_TrG.pdf.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(Evolocumab OR AMG-145) AND AREA[ConditionSearch]Hypercholesterolemia

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
hypercholesterolemia* AND (Evolocumab* OR (AMG 145) OR AMG-145 OR AMG145)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Hypercholesterolemia* AND (Evolocumab OR AMG-145 OR AMG145 OR AMG 145)

Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie HAUSER-RCT

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HAUSER-RCT	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und Jugendliche (≥ 10 bis ≤ 17 Jahre) mit HeFH ^b und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Nüchtern-LDL-C Wert ≥ 130 mg/dl beim Screening ▪ unter einer Behandlung mit einem zugelassenen Statin^c und fettarmer Diät 	jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Therapie ^d und fettarmer Diät <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evolocumab (N = 105^e) ▪ Placebo (N = 53) 	Screening: bis zu 8 Wochen Behandlung ^f : 24 Wochen Beobachtung: 30 Tage nach letzter Studienmedikation oder bis Studienende je nach dem was zuletzt eintrat	47 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Griechenland, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Slowenien, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 03/2016–11/2019 finaler Datenschnitt: 25.02.2020	primär: Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 sekundär: UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Diagnose anhand lokal anwendbarer diagnostischer Kriterien (Simon-Broome Register Group [15], Dutch Lipid Clinic Network [16], oder MEDPED [17]) oder anhand genetischer Tests</p> <p>c. in stabiler Dosierung seit ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening, die im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers keine weitere Intensivierung erfordert; falls andere lipidsenkende Therapien (z. B. Ezetimib, Anionenaustauscher, Omega-3-Fettsäuren oder Niacin) verabreicht wurden, mussten diese ebenfalls seit ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C Screening in stabiler Dosierung erfolgen (Fibrate in stabiler Dosierung seit ≥ 6 Wochen vor dem Screening).</p> <p>d. Die lipidsenkende Therapie umfasst gemäß Einschlusskriterien primär die Behandlung mit Statinen sowie ggf. mit anderen lipidsenkenden Therapien. Sofern Änderungen klinisch nicht notwendig waren, wurde die lipidsenkende Therapie während des Screenings und der Studienbehandlung unverändert fortgesetzt.</p> <p>e. Es wurden 105 Patientinnen und Patienten in den Arm randomisiert, aber eine(r) erhielt keine Studienmedikation.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die die Studie HAUSER-RCT mit dem zugewiesenen Prüfpräparat abgeschlossen haben und bei denen kein behandlungsbedingtes SUE aufgetreten ist, konnten die Behandlung mit Evolocumab in der 1-armigen Extensionsstudie HAUSER-OLE fortsetzen.</p> <p>HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; MEDPED: Make Early Diagnosis and Prevent Early Death; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
HAUSER-RCT	Evolocumab 420 mg, s. c. alle 4 Wochen + lipidsenkende Therapie ^{a, b} und fettarme Diät	Placebo s. c. alle 4 Wochen + lipidsenkende Therapie ^{a, b} und fettarme Diät
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ weder für Studienmedikation noch für die lipidsenkende Therapie^c erlaubt <p>Therapieunterbrechung bzw. Therapieabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ von Evolocumab und Statinen^d bei erhöhten Kreatinkinase-Werten ▪ von Evolocumab und anderen Therapien bei Hepatotoxizität gemäß entsprechender FDA-Leitlinie für arzneimittelinduzierte Leberschädigungen 		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zugelassenes Statin in stabiler Dosierung seit ≥ 4 Wochen^b vor dem LDL-C Screening, dass im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes keine Intensivierung erfordert ▪ fettarme Diät <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lipidapherese ≤ 12 Wochen vor dem Screening ▪ CEPT-Inhibitoren (z. B. Anacetrapib, Dalcetrapib oder Evacetrapib) ≤ 12 Monate oder Mipomersen bzw. Lomitapid ≤ 5 Monate vor dem LDL-C Screening ▪ Evolocumab oder jedes andere Prüfpräparat das PCSK9 inhibiert <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lipidapherese ▪ PCSK9-Antikörper oder jedes andere Prüfpräparat ▪ Mipomersen oder Lomitapid ▪ Roter Hefereis ▪ weitere Wirkstoffe, die signifikant den Lipidmetabolismus beeinflussen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ▫ systemische Cyclosporine ▫ systemische Steroide ▫ Vitamin A- und Retinol-Derivate ▪ Amphetamine, Amphetamin-Derivate und Arzneimittel zur Gewichtsreduktion ▪ alle lipidsenkenden Therapien, die nicht zum Zeitpunkt des Screenings eingenommen wurden 		
<p>a. zugelassenes Statin in stabiler Dosierung seit ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C Screening</p> <p>b. Falls die Patientinnen und Patienten andere lipidsenkende Therapien (z. B. Ezetimib, Anionenaustauscher, Omega-3-Fettsäuren oder Niacin) erhielten, mussten diese ebenfalls seit ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C Screening in stabiler Dosierung erfolgen (Fibrate in stabiler Dosierung seit ≥ 6 Wochen vor dem Screening).</p> <p>c. außer bei klinischer Notwendigkeit</p> <p>d. Wenn schwerwiegende Muskelsymptome tägliche Beschwerden verursachen obwohl der Kreatinkinase-Wert ≤ 5-faches ULN beträgt, kann nach Absprache mit dem klinischen Monitor das Statin abgebrochen und ein alternatives Statin in der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Überwachung erwogen werden.</p> <p>CEPT: Cholestyrylester-Transfer-Protein; FDA: U.S. Food and Drug Administration; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin; PCSK9: Proproteinase Subtilisin Kexin Typ 9; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; ULN: obere Normgrenze</p>		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Gogol, Manfred	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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