

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evinacumab (Evkeeza[®])

Ultragenyx Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte mit Evinacumab und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 1-8: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte mit Evinacumab und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	40
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	41

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug Antibody
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANGPTL3	Angiotensin-Like Protein
Apo-A1	Apolipoprotein-A1
Apo-B	Apolipoprotein-B
Apo-CIII	Apolipoprotein-CIII
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DBTP	Double-Blind Treatment Period
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
dl	Deziliter
e.V.	Eingetragener Verein
EAS	European Atherosclerosis Society
ELIPSE	Evinacumab Lipid Studies
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL-C	<i>High-Density-Lipoprotein-Cholesterin</i>
HoFH	Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie
IAS	International Atherosclerosis Society
IgG	Immunglobulin G
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	Lipoprotein-Apherese
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDLR-Gen	<i>Low-Density-Lipoproteinrezeptor-Gen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MD	Mittlere Differenz
mg	Milligramm
mmol/l	Millimol pro Liter
MW	Mittelwert
OLTP	Open-Label Treatment Period
OR	Odds Ratio
PCSK9-Inhibitoren	Proteinkonvertase Subtilisin/ Kexin Typ 9-Inhibitoren
PT	Preferred Terms
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risiko-Management-Plan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
TC	Total cholesterol
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ultragenyx Germany GmbH
Anschrift:	Rahel-Hirsch-Straße 10 10557 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ultragenyx Germany GmbH
Anschrift:	Rahel-Hirsch-Straße 10 10557 Berlin Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Evinacumab
Handelsname:	Evkeeza®
ATC-Code:	C10AX17
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42657
Pharmazentralnummer (PZN)	18113590 für eine Wirkstärke von 150 mg/ml
ICD-10-GM-Code	E78.0
Alpha-ID	I128024 Familiäre Hypercholesterinämie bei homozygoter Mutation

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterin, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). ^b	17.06.2021	A
Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). ^b	11.12.2023	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Evinacumab (Evkeeza) ist als Ergänzung zu einer Diät und anderen Therapien zur Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. Die Zulassung vom 17. Juni 2021 erfolgte jedoch zunächst als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, welche das Anwendungsgebiet A darstellt.</p> <p>Am 11. Dezember 2023 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH erweitert wurde. Diese Erweiterung entspricht dem Anwendungsgebiet B.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^c	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne Lipoprotein-Apherese (LA) ^d	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab und LA ^e
	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^d	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung nach ärztlicher Maßgabe ^f
B ^c	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^g	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und LA ^h
	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^g	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung nach ärztlicher Maßgabe ⁱ
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Evinacumab (Evkeeza) ist als Ergänzung zu einer Diät und anderen Therapien zur Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. Die Zulassung vom 17. Juni 2021 erfolgte jedoch zunächst als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, welche das Anwendungsgebiet A darstellt.

Am 11. Dezember 2023 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH erweitert wurde. Diese Erweiterung entspricht dem Anwendungsgebiet B.

d: Für das Anwendungsgebiet A fand am 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA statt, in dem der G-BA zwei unterschiedliche Patientengruppen bestimmte:

a1) Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;

a2) Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA-Behandlung.

Gemäß der aktuellen Produktinformation sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA (Patientengruppe a2). Die Patientengruppe a1 ist damit hinfällig.

e: Für die Zielpopulation von Evinacumab (erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA) legte der G-BA im Rahmen der Beratung vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) folgende zVT fest: Evolocumab und/oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), sofern möglich mit Fortführung begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ist zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab begleitend zu einer Diät im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne Lipoprotein-Apherese (LA), basierend auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet folgende zVT zu bestimmen: maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab und Lipoprotein-Apherese.

f: Die Zielpopulation von Evinacumab umfasst ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA (Patientengruppe a2). Für Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe a1), legte der G-BA im Rahmen der Beratung vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) folgende zVT fest: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

g: Für das Anwendungsgebiet B hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Auf Basis des G-BA-Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab bei Kindern und Jugendlichen mit HoFH sind aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH im vorliegenden Anwendungsgebiet B folgende Patientengruppen zu berücksichtigen:

b1) Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;

b2) Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Gemäß der aktuellen Produktinformation sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b2). Die Patientengruppe b1 ist damit hinfällig.

h: Für das Anwendungsgebiet B hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ist zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab begleitend zu einer Diät im vorliegenden Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b2), folgende zVT zu bestimmen: maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Lipoprotein-Apherese.

i: Die Zielpopulation von Evinacumab umfasst ausschließlich Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b2). Für das Anwendungsgebiet B hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Für pädiatrische Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b1), ist aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH formal folgende zVT zu bestimmen: maximal tolerierte medikamentöse Therapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung nach ärztlicher Maßgabe.

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

Anwendungsgebiet A

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Evinacumab fand am 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA statt. Der G-BA bestimmte jeweils eine zVT für zwei unterschiedliche Patientengruppen mit HoFH:

- a1) bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;
- a2) bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA-Behandlung.

Die Patienten sollen gemäß der aktuellen Produktinformation vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA (Patientengruppe a2). Der G-BA erläuterte diesbezüglich im zum Anwendungsgebiet zugehörigen Beratungsgespräch, dass beim ausschließlichen Einsatz von Evinacumab bei Patienten, die bereits eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhalten, die Patientengruppe a1 hinfällig sei.

Für die Zielpopulation von Evinacumab (Patientengruppe a2) hat der G-BA folgende zVT bestimmt:

- Evolocumab und/oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), sofern möglich mit Fortführung begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergänzend wurde vom G-BA festgestellt, dass für die Patientengruppe a2, für die keine weitere Therapieanpassung in Frage kommt, die Fortführung der ausgeschöpften lipidsenkenden Therapie der zVT entspricht.

Anhand der Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie wird deutlich, dass im deutschen Versorgungskontext die für HoFH zugelassenen Arzneimittel Statine, Ezetimib und der PCSK9-Inhibitor Evolocumab zur medikamentösen Therapie eingesetzt werden. Meist werden jedoch auch durch die Kombination der maximal verträglichen medikamentösen lipidsenkenden Therapien keine für HoFH-Patienten akzeptablen LDL-C-Werte erreicht, so dass im Regelfall die LA zusätzlich als nicht-medikamentöse Behandlungsoption zur Anwendung kommt. Dabei entscheidet der behandelnde Arzt patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) für die therapeutische Apherese (2023) ist das übliche Behandlungsintervall bei schwerer Hypercholesterinämie eine LA-Sitzung pro Woche. Aufgrund der für die HoFH charakteristisch sehr hohen LDL-C-Werte, die trotz einer maximal verträglichen lipidsenkenden Therapie nicht ausreichend gesenkt werden können, ist in der klinischen Praxis jedoch häufig eine LA-Behandlungsfrequenz von mehr als einmal pro Woche erforderlich.

Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ist zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab begleitend zu einer Diät im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne Lipoprotein-Apherese (LA) (Patientengruppe a2), daher folgende zVT zu bestimmen:

- Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab und Lipoprotein-Apherese.

Anwendungsgebiet B

Für das vorliegende Anwendungsgebiet B (Behandlung von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH) hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Auf Basis des G-BA-Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab bei Kindern und Jugendlichen mit HoFH sind aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH im vorliegenden Anwendungsgebiet B folgende Patientengruppen zu berücksichtigen:

- a1) Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;
- a2) Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Gemäß der aktuellen Produktinformation sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Daher umfasst die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b2). Die Patientengruppe b1 ist damit hinfällig.

Auf Basis der Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie wird deutlich, dass im deutschen Versorgungskontext auch bei pädiatrischen Patienten die für HoFH zugelassenen Arzneimittel Statine, Ezetimib und der PCSK9-Inhibitor Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) zur medikamentösen Therapie eingesetzt werden. Meist werden jedoch auch durch die Kombination der maximal verträglichen medikamentösen lipidsenkenden Therapien keine für HoFH-Patienten akzeptablen LDL-C-Werte erreicht, so dass im Regelfall die LA zusätzlich als nicht-medikamentöse Behandlungsoption zur Anwendung kommt. Dabei entscheidet der behandelnde Arzt patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Aus der aktuellen Leitlinie der DGfN für die therapeutische Apherese (2023) wie auch aus dem G-BA-Beschluss für Evolocumab bei HoFH-Patienten in einem Alter von 10 bis 11 Jahren (2022) geht hervor, dass eine wöchentliche LA für Kinder und Jugendliche mit HoFH der regulären Frequenz entspricht. Bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen, die für die HoFH charakteristisch sind, werden jedoch kürzere Behandlungsintervalle bzw. häufigere LA-Behandlungen angewendet.

Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ist zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab begleitend zu einer Diät im vorliegenden Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b2), daher folgende zVT zu bestimmen:

- Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Lipoprotein-Apherese.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Anwendungsgebiet A

Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte mit Evinacumab und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Operationalisierung	Behandlungseffekt Evinacumab vs. Maximal toleriertere lipidsenkende Therapie (Placebo) Woche 24	Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
Morbidität ^a			
LDL-C- Reduktion	Absolute Veränderung von LDL-C zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -132,1 (21,5) 95 %-KI [-175,3; -88,9] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,2 95 %-KI [-1,8; -0,7]	Erheblicher Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von LDL-C zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -49,0 (8,0) 95 %-KI [-65,0; -33,1] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,2; -1,0]	Erheblicher Zusatznutzen
	Anteil an Patienten mit ≥ 30 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 ^c	OR = 25,2 95 %-KI [5,7; 110,5] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
	Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zur Woche 24 ^c	OR = 24,2 95 %-KI [3,0; 195,6] p-Wert = 0,0028	Erheblicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Behandlungseffekt Evinacumab vs. Maximal toleriertere lipidsenkende Therapie (Placebo) Woche 24	Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
	Anteil an Patienten mit LDL-C < 100 mg/dl zur Woche 24 ^c	OR = 5,7 95 %-KI [1,3; 24,9] p-Wert = 0,0203	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Anteil an Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl zur Woche 24 ^c	OR = 20,9 95 %-KI [1,6; 276,8] p-Wert = 0,0209	Erheblicher Zusatznutzen
Veränderung weiterer Blutlipide	Absolute Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -1,03 (5,62) 95 %-KI [-12,29; 10,23] p-Wert = 0,8552 Hedges' g = 0,0 95 %-KI [-0,6; 0,5]	Kein Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von Lp(a) zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -1,9 (7,1) 95 %-KI [-15,7; 12,0] p-Wert = 0,7906 Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,7; 0,4]	Kein Zusatznutzen
	Absolute Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -147,5 (21,3) 95 %-KI [-190,3; -104,8] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-2,0; -0,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von Non-HDL-C zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -51,7 (6,6) 95 %-KI [-64,8; -38,5] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -2,0 95 %-KI [-2,8; -1,5]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Absolute Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -161,2 (21,1) 95 %-KI [-203,6; -118,9] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -2,5 95 %-KI [-3,2; -1,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -48,4 (5,1) 95 %-KI [-58,7; -38,1] p-Wert < 0,0001	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Behandlungseffekt Evinacumab vs. Maximal toleriertere lipidsenkende Therapie (Placebo) Woche 24	Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
		Hedges' g = -1,5 95 %-KI [-2,1; -0,9]	
	Absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyceride zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -35,27 (4,69) 95 %-KI [-44,67; -25,87] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -0,5 95 %-KI [-1,1; 0,0]	Kein Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyceride zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -50,4 (7,7) 95 %-KI [-65,6; -35,2] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,8 95 %-KI [-2,6; -1,3]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Absolute Veränderung von HDL-C zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -12,7 (2,5) 95 %-KI [-17,59; -7,81] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,6 95 %-KI [-2,2; -1,0]	Kein Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von HDL-C zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -30,37 (5,98) 95 %-KI [-42,09; -18,65] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,8 95 %-KI [-2,5; -1,3]	Kein Zusatznutzen
Veränderung der Apolipoproteine	Absolute Veränderung von Apo-B zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -66,4 (11,1) 95 %-KI [-88,6; -44,2] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,3 95 %-KI [-1,9; -0,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von Apo-B zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -36,9 (5,9) 95 %-KI [-48,6; -25,2] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,7 95 %-KI [-2,4; -1,1]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Behandlungseffekt Evinacumab vs. Maximal toleriertere lipidsenkende Therapie (Placebo) Woche 24	Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
	Absolute Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -8,1 (0,14) 95 %-KI [-8,38; -7,82] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -2,5 95 %-KI [-3,3; -1,8]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von Apo-CIII zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -90,0 (6,7) 95 %-KI [-103,5; -76,5] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -3,7 95 %-KI [-4,8; -2,9]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Absolute Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -35,6 (5,41) 95 %-KI [-46,2; -25,0] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -1,7 95 %-KI [-2,4; -1,1]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von Apo-A1 zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -29,61 (4,24) 95 %-KI [-37,93; -21,29] p-Wert < 0,0001 Hedges' g = -2,0 95 %-KI [-2,7; -1,4]	Mindestens beträchtlicher Zusatznutzen
	Absolute Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -0,189 (0,13) 95 %-KI [-0,44; 0,06] p-Wert = 0,1458 Hedges' g = -0,3 95 %-KI [-0,9; 0,2]	Kein Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung des Verhältnisses von Apo-B/Apo-A1 zur Woche 24 ^b	MD (SEM) = -8,46 (7,9) 95 %-KI [-23,94; 7,02] p-Wert = 0,2887 Hedges' g = -0,2 95 %-KI [-0,8; 0,3]	Kein Zusatznutzen
Anteil der Patienten, welche die	Anteil der Patienten, welche die EU-Kriterien zur Anwendung einer	OR = 0,1 95 %-KI [0,0; 0,3] p-Wert: 0,0004	Erheblicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Behandlungseffekt Evinacumab vs. Maximal toleriertere lipidsenkende Therapie (Placebo) Woche 24	Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein- Apherese erfüllen	Lipoprotein-Apherese erfüllen ^d		
	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen ^d	OR = 0,1 95 %-KI [0,02; 0,6] p-Wert: 0,0106	Erheblicher Zusatznutzen
	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen ^d	OR = 0,05 95 %-KI [0,0; 1,7] p-Wert: 0,0229	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)- Gesamtscore	Absolute Veränderung im HADS-Gesamtscore ^b	MD (SEM) = -0,5 (1,34) 95 %-KI [-3,13; 2,13] p-Wert = 0,7234 Hedges' g = -0,1 95 %-KI [-0,6; 0,4]	Kein Zusatznutzen
Sicherheit^e			
Unerwünschte Ereignisse	Mindestens 1 UE ^d	OR = 0,45 95 %-KI [0,13; 1,6] p-Wert = 0,26	Kein Zusatznutzen
	Mindestens 1 schwerwiegendes UE ^d	OR = 4,14 95 %-KI [0,1; 165,32] p-Wert = 1	
	Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte ^d	p-Wert = 1	
	Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte ^d	p-Wert = 1	
	Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation ^d	OR = 2,56 95 %-KI [0,28; 23,46] p-Wert = 0,65	
	Mindestens 1 mildes / moderates UE ^d	OR = 0,37 95 %-KI [0,11; 1,3] p-Wert = 0,16	
	Mindestens 1 schweres UE ^d	OR = 4,14 95 %-KI [0,1; 165,32]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Behandlungseffekt Evinacumab vs. Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (Placebo) Woche 24	Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
		p-Wert = 1	
	UE nach SOC und PT, die in mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten ^d	p-Wert $\geq 0,13$	
	UE von besonderem Interesse ^d	p-Wert $\geq 0,55$	
	Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern ^f	-	

a: ITT-Population, Evinacumab: N = 43, Placebo (maximal tolerierte lipidsenkende Therapie): N = 21
b: Ein Hedges' $g < 0$ zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.
c: Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.
d: Ein OR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Evinacumab an.
e: Double-Blind Safety Analysis Set, Evinacumab: N = 44, Placebo (maximal tolerierte lipidsenkende Therapie): N = 21
f: Es wurde bis zum Ende der Studie ELIPSE-HoFH in beiden Behandlungsgruppen kein Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern beobachtet.

Die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3-Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH, die der höchsten Evidenzstufe Ib entspricht. Die Ergebnisse der DBTP ermöglichen trotz der Seltenheit der Erkrankung HoFH und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl einen direkten Vergleich von Evinacumab mit der zVT über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen. Die Daten der 24 Wochen andauernden OLTP der Studie ELIPSE-HoFH sowie der Langzeitstudie R1500-CL-1719 wurden ebenfalls dargestellt, sodass im vorliegenden Nutzendossier Evidenz zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab für einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen vorliegt. Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) stellt eine Studiendauer von 48 Wochen eine hinreichende Annäherung an einen Zeitraum von einem Jahr dar. Zahlreiche Post-hoc-Analysen der Daten der OLTP bestätigen die hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab und zeigen zusätzlich eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit der Evinacumab-Behandlung über 48 Wochen. Aus diesem Grund wird die Dauer der DBTP von 24 Wochen als angemessen erachtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH zu bewerten.

Morbidität

LDL-C-Reduktion

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei der LDL-C-Reduktion als primärer Endpunkt der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) ein enormer und statistisch signifikanter Vorteil von Evinacumab im Vergleich zur zVT. Nach 24 Wochen konnte unter der Behandlung mit Evinacumab das LDL-C mit -132,1 mg/dl (SEM = 21,5; 95 %-KI [-175,3; 88,9], $p < 0,0001$) bzw. -49,0 % (SEM = 8,0; 95 %-KI [-65,0; -33,1], $p < 0,0001$) signifikant stärker reduziert werden als unter einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Dieser große Behandlungseffekt wurde mit Hedges' g von -1,2 (95 %-KI [-1,8; -0,7]) bzw. -1,6 (95 %-KI [-2,2; -1,0]) bestätigt. Der Anteil an Patienten mit ≥ 30 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 83,7 %, während das in der Placebo-Gruppe auf lediglich 18,2 % der Patienten zutraf (OR = 25,2, 95 %-KI [5,7; 110,5], $p < 0,0001$). Eine ≥ 50 % Reduktion wurde bei 55,8 % in der Evinacumab-Gruppe vs. lediglich 4,5 % in der Placebo-Gruppe beobachtet (OR = 24,2, 95 %-KI [3,0; 195,6], $p < 0,0028$). Der Anteil an Patienten mit einem LDL-C-Wert von < 100 mg/dl zur Woche 24 lag in der Evinacumab-Gruppe bei 46,5 % und in der Placebo-Gruppe bei lediglich 22,7 % (OR = 5,7, 95 %-KI [1,3; 24,9], $p = 0,0203$). In der Evinacumab-Gruppe wiesen zudem 27,9 % der Patienten einen LDL-C-Wert < 70 mg/dl auf, während dies in der Placebo-Gruppe bei lediglich 4,5 % der Fall war (OR = 20,9, 95 %-KI [1,6; 276,8], $p = 0,0209$). Die Ergebnisse der OLTP der Studie ELIPSE-HoFH und der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 zeigten zudem, dass die LDL-C-Reduktion unter Evinacumab-Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen stabil bleibt.

Der LDL-C-Plasmaspiegel ist der wesentliche klinische Parameter für die Diagnose und Behandlung der HoFH. Aufgrund seiner ursächlichen Rolle bei der Genese von Atherosklerose ist LDL-C ein bewährter prädiktiver Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C, um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern.

Eine signifikante Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Somit kann das kardiovaskuläre Risiko von HoFH-Patienten unter Evinacumab-Behandlung zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie signifikant stärker gesenkt werden als mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die LDL-C-Reduktion ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ableiten.

Veränderung weiterer Blutlipide und Veränderung der Apolipoproteine

Ebenso zeigte sich Evinacumab bei der Veränderung weiterer Blutlipide und der Veränderung der Apolipoproteine gegenüber der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant überlegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

($p < 0,0001$, Hedges' g von -0,5 bis -3,7). Im Gegensatz zur Senkung des LDL-C-Wertes ist die Veränderung weiterer Blutlipide und der Apolipoproteine jedoch kein primäres Ziel der Therapie der HoFH. Für die absolute bzw. prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceriden sowie des Apo B-, Apo-CIII- und Apo-A1-Wertes zur Woche 24 relativ zur Baseline lässt sich daher jeweils ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zVT ableiten.

Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EU-, DGfN- bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, der jeweils anhand des laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegels beurteilt wurde, konnte im Rahmen der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Evinacumab gegenüber einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein gezeigt werden. So erfüllten zum Ende der DBTP (Woche 24) 32,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 77,3 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die EU-Kriterien zur Anwendung einer LA (OR = 0,1, 95 %-KI [0,0; 0,3], $p = 0,0004$). 62,6 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 90,9 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe erfüllten die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA (OR = 0,1, 95 %-KI [0,021; 0,6], $p = 0,0106$). Außerdem erfüllten zum Ende der DBTP 79,1 % der Patienten aus der Evinacumab-Gruppe und 100 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe die Kriterien der EAS zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese bzw. erreichten die angestrebten LDL-C-Zielwerte nicht (OR = 0,05, 95 %-KI [0,0; 1,7], $p = 0,0229$). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die aktuellen Empfehlungen der EAS die ehrgeizigsten LDL-C-Zielwerte für HoFH darstellen und die Autoren selbst darauf hinweisen, dass das Erreichen dieser Zielwerte in der klinischen Praxis eine große Herausforderung darstellt.

Damit konnte der LDL-C-Plasmaspiegel durch Evinacumab bei signifikant mehr Patienten unter den im jeweiligen kardiovaskulären Präventionsstatus angestrebten Zielwert gesenkt werden als mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht mehr erfüllen, die Frequenz der LA-Behandlungen reduziert oder die LA vollständig abgesetzt. Damit kann eine Behandlung mit Evinacumab bei signifikant mehr Patienten zu einer Vermeidung von LA führen als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für HoFH-Patienten belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Anhand der dargestellten Ergebnisse lässt sich für den Anteil der Patienten, welche die EU- bzw. DGfN-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zVT ableiten. Auf Basis der Ergebnisse zum Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, lässt sich aufgrund der Breite des 95%-KI des Hedges' g formal keine Quantifizierung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Zusatznutzens vornehmen, sodass sich hier ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ergibt.

Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore“

Beim Endpunkt „Veränderung im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)-Gesamtscore“, gemessen anhand des etablierten und validierten HADS-Fragebogens, zeigte sich in Woche 24 kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Evinacumab und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ($p = 0,7234$). Da die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Beginn der Studie bereits einen niedrigen, nicht pathologischen HADS-Gesamtscore aufwiesen, war eine weitere Verbesserung des durchschnittlichen Wertes durch die Behandlung mit Evinacumab nicht zu erwarten.

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse*

In der ELIPSE-HoFH-Studie (DBTP) zeigte sich in der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, und in der Evinacumab-Gruppe eine vergleichbare Inzidenz unerwünschter Ereignisse. Insgesamt wurden bei 29/44 Patienten (65,9 %) in der Evinacumab-Gruppe und bei 17/21 Patienten (81,0 %) in der Placebo-Gruppe UE gemeldet (OR = 0,45; 95 %-KI [0,13; 1,6]; $p = 0,26$). Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht zu einem häufigeren Auftreten von UE führte als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein. Diese Ergebnisse demonstrieren deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab. In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die Endpunkte zur Sicherheit ein Zusatznutzen nicht belegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet B

Tabelle 1-8: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte mit Evinacumab und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Operationalisierung	Patienten aus Teil A und Teil B (N = 20) ^a		Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
		Woche 24 (n = 20)	Woche 48 (n = 16)	
Morbidität				
LDL-C-Reduktion	Absolute Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline	MW (SD) = -141,4 (120,43) 95 %-KI [-197,76; -85,04]	MW (SD) = -131,1 (90,24) 95 %-KI [-179,15; -82,98]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline	MW (SD) = -45,0 (35,68) 95 %-KI [-61,73; -28,33] p-Wert < 0,0001	MW (SD) = -44,6 (20,97) 95 %-KI [-55,78; -33,43] p-Wert < 0,0001	
	Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (%)	13/20 Patienten (65,0 %) 95 %-KI [15,2%; 64,6%]	6/16 Patienten (37,5 %) 95 %-KI [15,2%; 64,6%]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung weiterer Blutlipide	Absolute Veränderung von Non-HDL-C relativ zur Baseline	MW (SD) = -151,8 (123,44) 95 %-KI [-209,52; -93,98]	MW (SD) = -141,1 (90,35) 95 %-KI [-189,27; -92,98]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von Non-HDL-C relativ zur Baseline	MW (SD) = -45,5 (33,88) 95 %-KI [-61,39; -29,68] p-Wert < 0,0001	MW (SD) = -45,3 (19,72) 95 %-KI [-55,80; -34,78] p-Wert < 0,0001	
	Absolute Veränderung des Gesamtcholesterins relativ zur Baseline	MW (SD) = -165,3 (121,26) 95 %-KI [-222,05; -108,55]	MW (SD) = -154,6 (90,73) 95 %-KI [-202,91; -106,22]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins relativ zur Baseline	MW (SD) = -45,8 (28,36) 95 %-KI [-59,11; -32,56] p-Wert < 0,0001	MW (SD) = -44,7 (17,98) 95 %-KI [-54,32; -35,15] p-Wert < 0,0001	
	Absolute Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline	MW (SD) = -40,0 (72,24) 95 %-KI [-73,81; -6,19]	MW (SD) = -48,2 (90,20) 95 %-KI [-96,25; -0,13]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Patienten aus Teil A und Teil B (N = 20) ^a		Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
		Woche 24 (n = 20)	Woche 48 (n = 16)	
	Prozentuale Veränderung von Lp(a) relativ zur Baseline	MW (SD) = -24,1 (27,34) 95 %-KI [-36,92; -11,34] p-Wert = 0,0009	MW (SD) = -14,1 (23,92) 95 %-KI [-26,89; -1,40] p-Wert = 0,0319	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung der Apolipoproteine	Absolute Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline	MW (SD) = -74,7 (61,63) 95 %-KI [-103,54; -45,86]	MW (SD) = -69,9 (43,38) 95 %-KI [-93,05; -46,82]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	Prozentuale Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline	MW (SD) = -39,3 (29,44) 95 %-KI [-53,04; -25,49] p-Wert < 0,0001	MW (SD) = -38,3 (19,13) 95 %-KI [-48,48; -28,09] p-Wert < 0,0001	
Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese (LA) erfüllen	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen (%) ^b	12/20 Patienten (60,0 %) 95 %-KI [36,1%; 80,9%] p-Wert < 0,0001	6/16 Patienten (37,5 %) 95 %-KI [15,2%; 64,6%] p-Wert = 0,0041	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	Anteil der Patienten, welche die Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LA nicht erfüllen (%) ^c	12/20 Patienten (60,0 %) 95 %-KI [36,1%; 80,9%] p-Wert < 0,0001	6/16 Patienten (37,5 %) 95 %-KI [15,2%; 64,6%] p-Wert = 0,0041	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse	Mindestens 1 UE, n (%)	20 (100 %)		Kein Zusatznutzen
	Mindestens 1 schwerwiegendes UE, n (%)	2 (10,0 %)		
	Mindestens 1 UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	0		
	Mindestens 1 UE, welches zum Tode führte, n (%)	0		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Patienten aus Teil A und Teil B (N = 20) ^a		Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
		Woche 24 (n = 20)	Woche 48 (n = 16)	
	Mindestens 1 UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, n (%)	4 (20,0)		
	Mindestens 1 mildes UE, n (%)	12 (60,0 %)		
	Mindestens 1 moderates UE, n (%)	5 (25,0 %)		
	Mindestens 1 schweres UE, n (%)	3 (15,0 %)		
	UE von besonderem Interesse, n (%)	Allgemeine allergische Ereignisse: 3 (15,0 %)		
		Mäßige oder schwere Infusionsreaktionen: 1 (5,0 %)		
		Allergische Ereignisse und/oder lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, die eine medizinische Behandlung erfordern oder eine Konsultation eines anderen Arztes zur weiteren Abklärung erfordern: 1 (5,0 %)		
	Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern	1 (5,0 %)		

a: Für Patienten aus Teil A der Studie wurden nur die Daten aus Teil C mit in die Analyse einbezogen. Für Patienten aus Teil B der Studie wurden die Daten aus Teil B und Teil C mit in die Analysen einbezogen. Es wurden alle post-Baseline-Werte aus Teil B und Teil C in den Pool aufgenommen.

b: Der in der DGfN-Leitlinie (2019) empfohlene LDL-C-Wert von < 135 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der DGfN zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

c: Der in der EAS-Leitlinie (2023) empfohlene LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl für pädiatrische HoFH-Patienten wurde verwendet, um den Anteil an Patienten zu bestimmen, welche die Kriterien der EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH basiert auf den Ergebnissen der dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 der Phase 1b/3, die der Evidenzstufe IV entspricht. Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 mit pädiatrischen Patienten ermöglichen trotz der Seltenheit der Erkrankung HoFH und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl, die bedeutenden therapeutischen Effekte sowie das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen zu demonstrieren.

Morbidität***LDL-C-Reduktion***

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei der LDL-C-Reduktion in der Studie R1500-CL-17100 bereits ab Woche 8 eine erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels, die auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen blieb. In Woche 48 betrug die durchschnittliche absolute LDL-C-Reduktion -131,1 mg/dl (SD = 90,24; 95 %-KI [-179,15; -82,98]), was einer statistisch signifikanten mittleren prozentualen Verringerung des LDL-C-Wertes von -44,6 % (SD = 20,97; 95 %-KI [-55,78; -33,43]; $p < 0,0001$) relativ zur Baseline entspricht. Auch der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes war in Woche 8 bereits hoch und blieb mit einem Anteil von 65,0 % bis Woche 24 in einem ähnlich hohen Bereich. In der Woche 48 betrug der Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des berechneten LDL-C-Wertes ($n = 6/16$) in der gepoolten Gesamtpopulation 37,5 % (95 %-KI [15,2; 64,6]).

Der LDL-C-Plasmaspiegel ist der wesentliche klinische Parameter für die Diagnose und Behandlung der HoFH. Aufgrund seiner ursächlichen Rolle bei der Genese von Atherosklerose ist LDL-C ein bewährter prädiktiver Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte und relevante Senkung des LDL-C, um das Auftreten bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu vermeiden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern.

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 weisen somit darauf hin, dass unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen gesenkt werden kann. Diese bedeutsame Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels bedeutet für HoFH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline sowie dem Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Veränderung weiterer Blutlipide und Veränderung der Apolipoproteine

Ebenso zeigte sich unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei der Veränderung weiterer Blutlipide und der Veränderung der Apolipoproteine jeweils eine erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des Non-HDL-C-Plasmaspiegels ($p < 0,0001$), des Gesamtcholesterin-Wertes ($p < 0,0001$) sowie des Lp(a)-Plasmaspiegels ($p \leq 0,0319$) und des Apo-B-Wertes ($p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der Studie R1500-CL-17100 deuten darauf hin, dass der Non-HDL-C-Plasmaspiegel, der Gesamtcholesterin-Wert und auch der Lp(a)-Plasmaspiegel unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH signifikant und über einen Zeitraum von 48 Wochen hinweg stabil gesenkt werden kann. Da Non-HDL-C, das Gesamtcholesterin und Lp(a) Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen, ist die signifikante Reduktion der Plasmaspiegel dieser Blutlipide mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert. Apo-B ist das strukturgebende Apolipoprotein der LDL-Partikel, so dass eine signifikante Reduktion des Apo-B-Plasmaspiegels für HoFH-Patienten analog zur Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels ebenso einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos entspricht.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist auch hinsichtlich der Veränderung weiterer Blutlipide von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin, und Lp(a) sowie der absoluten und prozentualen Veränderung von Apo-B relativ zur Baseline daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Anteil der Patienten, welche die Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen

Der Anteil der Patienten, welche die DGfN- bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, wurde jeweils anhand des laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegels beurteilt. Dabei konnte unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten den von der DGfN im Jahr 2019 bzw. den aktuell von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert erreicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

So war der Anteil an Patienten von 70,0 %, die einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl erreichten und somit laut DGfN (2019) keine Apherese benötigten, bereits in Woche 8 statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). Auch nach 48 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil in der Gesamtpopulation mit 37,5 % (95 %KI [15,2; 64,6], $n = 6/16$) statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0041$). Nach den Kriterien der EAS war der Anteil an Patienten, die einen LDL-C-Wert < 115 mg/dl erreichten und somit laut EAS (2023) keine Apherese benötigten, ebenfalls bereits nach 8 Wochen mit 70,0 % statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). Auch nach 48 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil in der Gesamtpopulation mit 37,5 % (95 %KI [15,2; 64,6], $n = 6/16$) statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p = 0,0041$).

In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten, die den LDL-C-Zielwert erreichen, eine LA-Behandlung nicht initiiert werden. Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für pädiatrische HoFH-Patienten besonders belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. den LDL-C-Zielwert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass laut EAS die im Konsensstatement definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, sodass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind. Vor diesem Hintergrund ist das Erreichen des von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwertes unter Evinacumab-Behandlung als großer Therapieerfolg zu werten.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Daher ist auch bei den Endpunkten, die die Anteile der Patienten darstellen, welche die Kriterien der DGfN bzw. EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der Anteile an Patienten, welche die Kriterien der DGfN bzw. EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie R1500-CL-17100 trat bei 20/20 Patienten (100 %) der gepoolten Gesamtpopulation mindestens ein UE auf. Mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) erlitten lediglich 2/20 Patienten (10,0 %). Es wurden keine UE dokumentiert, die zum Abbruch der Studienbehandlung oder zum Tod führten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die meisten UE, welche während der Studie mit pädiatrischen HoFH-Patienten auftraten, wurden als mild oder moderat eingestuft. In der gepoolten Gesamtpopulation traten bei 12/20 Patienten (60,0 %) mindestens ein mildes und bei 5/20 Patienten (25,0 %) mindestens ein moderates UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 3/20 Patienten (15,0 %) auf. Keines dieser Ereignisse stand in Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Bei 4/20 Patienten (20,0 %) trat mindestens ein UE auf, welches im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Alle im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetretenen UE waren von mildem Schweregrad und wurden als geklärt gemeldet.

Bei 3/20 Patienten (15,0 %) traten allgemeine allergische Ereignisse auf. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) trat eine milde Infusionsreaktion in Form einer Schwellung an der Infusionsstelle auf. Keines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Abbruch der Studienbehandlung. Zudem war die Immunogenität bei den pädiatrischen HoFH-Patienten der Studie R1500-CL-17100 insgesamt gering und das Auftreten von ADA hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Evinacumab.

Diese Ergebnisse demonstrieren deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms sind jedoch keine Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Evinacumab im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit möglich, sodass für diese Endpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^c	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA	Ja
	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen	Nein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{d,f}	
B ^c	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA	Ja
	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{e,f}	Nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>c: Evinacumab (Evkeeza) ist als Ergänzung zu einer Diät und anderen Therapien zur Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. Die Zulassung vom 17. Juni 2021 erfolgte jedoch zunächst als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, welche das Anwendungsgebiet A darstellt.</p> <p>Am 11. Dezember 2023 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH erweitert wurde. Diese Erweiterung entspricht dem Anwendungsgebiet B.</p> <p>d: Für das Anwendungsgebiet A fand am 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA statt, in dem der G-BA zwei unterschiedliche Patientengruppen bestimmte:</p> <p>a1) Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;</p> <p>a2) Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA-Behandlung.</p> <p>Gemäß der aktuellen Produktinformation sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA (Patientengruppe a2). Die Patientengruppe a1 ist damit hinfällig.</p> <p>e: Für das Anwendungsgebiet B hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Auf Basis des G-BA-Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab bei Kindern und Jugendlichen mit HoFH sind aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH im vorliegenden Anwendungsgebiet B folgende Patientengruppen zu berücksichtigen:</p> <p>b1) Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;</p> <p>b2) Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Gemäß der aktuellen Produktinformation sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b2). Die Patientengruppe b1 ist damit hinfällig.

f: Da die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH umfasst, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine Daten für Patienten mit HoFH vor, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.

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

Anwendungsgebiet A

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei der LDL-C-Reduktion als primären Endpunkt der Studie ELIPSE-HoFH (DBTP) ein enormer und statistisch signifikanter Vorteil von Evinacumab im Vergleich zur zVT, der einem Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein entspricht.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die EU-, DGfN- bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllen, konnte im Rahmen der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Evinacumab gegenüber einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein gezeigt werden. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen bzw. aus formalen Gründen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für HoFH-Patienten belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren, zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird. Dies wird auch anhand der Ergebnisse der Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 deutlich, in der während der Behandlung mit Evinacumab eine Reduktion der Apheresefrequenz um bis zu 75 % vorgenommen werden konnte.

Ebenso zeigte sich Evinacumab in der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH bei der Veränderung weiterer Blutlipide und der Veränderung der Apolipoproteine gegenüber der Placebo-Gruppe, in der die Patienten ausschließlich die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, statistisch signifikant überlegen. Dabei lässt sich jeweils ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zVT ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH damit einen deutlichen patientenrelevanten Vorteil von Evinacumab gegenüber der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein. Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Evinacumab wurde außerdem anhand der OLTP-Daten der Studie ELIPSE-HoFH und der Daten der Open-Label Studie R1500-CL-1719 bestätigt. Aufgrund des chronischen Verlaufs der HoFH, der intensiven Vorbehandlung der Patienten bis zur Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen sowie der über einen Zeitraum von 120 Wochen gleichbleibend hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab ist davon auszugehen, dass die zugunsten von Evinacumab in der DBTP der Studie ELIPSE-HoFH beobachteten Effekte im Vergleich zur zVT auf den in der OLTP und Open-Label Langzeitstudie R1500-CL-1719 beobachteten Zeitraum von bis zu 120 Wochen übertragbar sind.

Damit deckt Evinacumab erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten zur Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von Apherese bei Erwachsenen und Jugendlichen mit HoFH. In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von Evinacumab, Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

Anwendungsgebiet B

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei der LDL-C-Reduktion in der Studie R1500-CL-17100 eine erhebliche und statistisch signifikante Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels der pädiatrischen Patienten mit HoFH, die auch im weiteren Behandlungsverlauf bis Woche 48 bestehen blieb. Die LDL-C-Reduktion als wichtigstem Endpunkt in der Indikation HoFH ist von hoher Relevanz für die Patienten und spielt somit bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Evinacumab eine entscheidende Rolle. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der absoluten und prozentualen Veränderung von LDL-C relativ zur Baseline sowie dem Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, welche die DGfN- bzw. EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, der jeweils anhand des laborparametrisch ermittelten LDL-C-Plasmaspiegels beurteilt wurde. So konnte im Rahmen der Studie R1500-CL-17000 unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen HoFH-Patienten der LDL-C-Plasmaspiegel signifikant und stabil über einen Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten den von der DGfN im Jahr 2019 bzw. den aktuell von EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert erreicht. In der klinischen Praxis würde bei solchen HoFH-Patienten eine LA-Behandlung nicht initiiert werden. Evinacumab ist somit die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für pädiatrische HoFH-Patienten besonders belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird. Dies spiegelt sich auch in den während des Studienteils C der Studie R1500-CL-17100 vorgenommenen Änderungen der Apheresefrequenz wider. So konnte unter Behandlung mit Evinacumab die Apheresefrequenz um bis zu 75 % reduziert werden.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass laut EAS die im Konsensstatement definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, sodass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind. Vor diesem Hintergrund ist das Erreichen des von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwertes unter Evinacumab-Behandlung als großer Therapieerfolg zu werten. In der Zusammenschau lässt sich basierend auf den Ergebnissen der Anteile an Patienten, welche die Kriterien der DGfN bzw. EAS zur Anwendung einer LA nicht erfüllten, daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

Ebenso konnte unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei pädiatrischen Patienten mit HoFH bei der Veränderung weiterer Blutlipide und der Veränderung der Apolipoproteine eine erhebliche und statistisch signifikante Reduktion von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) sowie des Apo B-Wertes beobachtet werden, die über einen Zeitraum von 48 Wochen stabil bestehen blieb. Für die absolute bzw. prozentuale Veränderung von Non-HDL-C, Gesamtcholesterin und Lp(a) sowie des Apo B-Wertes relativ zur Baseline lässt sich daher jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Evinacumab ableiten.

In der Studie R1500-CL-17100 demonstrieren die Ergebnisse zur Sicherheit außerdem deutlich das sehr gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH.

Mit den bislang für pädiatrische HoFH-Patienten in Deutschland zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen konnten derartig bedeutende therapeutische Effekte noch nicht beobachtet werden. Damit deckt Evinacumab erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten zur Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von Apherese bei pädiatrischen Patienten mit HoFH. Daher ist von einem medizinischen Zusatznutzen der Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten mit Evinacumab auszugehen. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms in der Studie R1500-CL-17100 ist eine Quantifizierung dieses Zusatznutzens nicht möglich.

In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von Evinacumab, Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

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

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

Anwendungsgebiete A und B

Die HoFH ist eine seltene und schwere genetische Erkrankung, die zu stark erhöhtem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) führt. Bei der HoFH ist die Aufnahme von LDL über den LDL-Rezeptor in die Leber stark beeinträchtigt. Die Ursache hierfür ist bei etwa 90 % aller HoFH-Patienten eine Mutation im *LDLR*-Gen.

Eine unbehandelte HoFH kann bereits vor dem 20. Lebensjahr infolge der hohen LDL-C-Werte zum Auftreten von Atherosklerose, Aortenklappenerkrankungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) führen. Die lebenslange Exposition mit extrem erhöhten Cholesterinwerten aufgrund der Erkrankung ist unmittelbar mit dem Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und der Gesamtmortalität verbunden. Bei HoFH-Patienten besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Wert und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Um die kumulative LDL-C-Belastung zu reduzieren, sollte die HoFH-Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Patienten mit der lebenslangen Erkrankung HoFH müssen mit der maximal möglichen lipidsenkenden Therapie behandelt werden und sich zusätzlich in der Regel einer invasiven Lipoprotein-Apherese (LA) unterziehen, um eine adäquate Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zu erreichen. Die Zielpopulation von Evinacumab (Evkeeza®) im Anwendungsgebiet A umfasst daher ausschließlich erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die Zielpopulation von Evinacumab (Evkeeza®) im Anwendungsgebiet B umfasst ausschließlich pädiatrische Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiete A und B

Die HoFH ist eine lebenslange Erkrankung, die so früh wie möglich mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt werden sollte. Das vorrangige Ziel der HoFH-Behandlung ist die langfristige Senkung der LDL-C-Werte mit einer Kombination aus multiplen pharmakologischen Wirkstoffen wie bislang Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren sowie der LA als nicht-medikamentöse Behandlungsoption.

Die Behandlung der HoFH erfordert oft mehrere, kostspielige, lebenslange Therapien, und trotz einer maximal tolerierten multiplen lipidsenkenden Behandlung erreichen nahezu alle HoFH-Patienten die definierten LDL-C-Zielwerte nicht. Dies liegt an den Limitationen der bisher verfügbaren pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen. HoFH-Patienten unterliegen damit weiterhin einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aus dem sich ein nach wie vor erheblicher Bedarf an sicheren und wirksamen Behandlungen ergibt, um akzeptable, stabile LDL-C-Werte zu erreichen und somit die negativen Auswirkungen der Erkrankung langfristig zu verringern.

Alle pharmakotherapeutischen Optionen, die bislang zur Behandlung der HoFH zur Verfügung stehen, führen entweder direkt (im Falle von Statinen und PCSK9-Inhibitoren) oder indirekt (im Falle von Ezetimib) zu einer erhöhten LDL-C-Aufnahme aus dem Blut über den LDL-R. Da der HoFH in den meisten Fällen eine mutationsbedingte Beeinträchtigung der Funktion bis hin zu einem kompletten Funktionsverlust des LDL-R zugrunde liegt, sind diese therapeutischen Maßnahmen bei HoFH-Patienten nur sehr begrenzt wirksam. Abgesehen davon, dass es keine kurative Behandlungsmöglichkeit gibt, sind die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten für HoFH-Patienten in Deutschland damit derzeit noch unzureichend.

Mit Evinacumab (Evkeeza®) als der „dritten Revolution“ nach der Einführung der Statintherapie (Anfang der 1990er-Jahre) und den PCSK9-Inhibitoren (Anfang der 2000er-Jahre) kann dieser ungedeckte medizinische Bedarf gedeckt werden. Der monoklonale Antikörper vermag mit seinem innovativen Wirkmechanismus basierend auf der Hemmung von ANGPTL3 den LDL-C-Spiegel bei HoFH-Patienten über einen LDL-R-unabhängigen Mechanismus effektiv zu senken. Dies unterstützt auch das im Jahr 2023 aktualisierte Konsensstatement des EAS-Gremiums, in dem deutlich wird, dass Evinacumab als die einzige verfügbare gegen ANGPTL3 gerichtete Therapie neben Lomitapid (nicht verfügbar auf dem deutschen Markt) noch vor der LA das höchste therapeutische Ansprechen bewirkt, auch bei sehr geringer oder völlig fehlender residualer LDL-Rezeptorfunktion. Alle aktuellen Leitlinien der EAS, DGfN und IAS zur Behandlung der HoFH beinhalten Evinacumab als medikamentöse Therapieoption zusätzlich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie, wenn die angestrebten LDL-C-Zielwerte unter dieser Behandlung allein nicht erreicht werden können.

Dabei wird insbesondere die Bedeutsamkeit der Unabhängigkeit der Wirksamkeit von Evinacumab von der Funktion des LDL-R herausgestellt, und die Autoren machen deutlich,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dass der Zugang zu dieser innovativen Therapie für HoFH-Patienten gewährleistet werden sollte. Eine leitliniengerechte Therapie ist somit in Deutschland derzeit nur unter Berücksichtigung von Evinacumab möglich. Zudem ist Evinacumab die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für HoFH-Patienten belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird.

Für Patienten mit einer HoFH, die ohnehin mit der maximal möglichen lipidsenkenden Therapie behandelt werden und sich zusätzlich in der Regel einer invasiven Lipoprotein-Apherese (LA) unterziehen müssen und dennoch keine adäquate Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels erreichen, sollten die therapeutischen Belastungen so minimal wie möglich gehalten werden. Daher ist Evinacumab als weitere ergänzende Therapie aufgrund seiner hohen Wirksamkeit gepaart mit einem günstigen Sicherheitsprofil eine effektive Therapieoption der neuesten Generation.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^b	73-80
B	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^b	5-6
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Da die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH umfasst, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, werden Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, nicht berücksichtigt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^b	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	73-80
B	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^b	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	5-6
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH umfasst, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, werden Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, nicht berücksichtigt.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^d	<i>Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels</i>	
		12 Jahre ^b Ø-Gewicht: 47,1 kg	200.095,69 € - 216.770,33 €
		17 Jahre ^b Ø-Gewicht: 67 kg	284.177,38 € - 307.858,83 €
		Ab 18 Jahren ^b Ø-Gewicht: 77 kg	326.429,48 € - 353.631,94 €
B	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^d	5 Jahre ^c Ø-Gewicht: 20,8 kg	88.972,66 € - 96.387,05 €
		11 Jahre ^c Ø-Gewicht: 37,6 kg	159.956,19 € - 173.285,88 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für das Körpergewicht für 12-jährige Personen wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,1 kg, für 17-jährige Personen ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,0 kg und für Erwachsene ab 18 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen.</p> <p>c: Für 5-jährige Personen wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 20,8 kg und für 11-jährige Personen ein Durchschnittsgewicht von 37,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen.</p> <p>d: Da die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH umfasst, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, werden Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, nicht berücksichtigt.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^b	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab und LA	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA	Atorvastatin	108,84 €
				Rosuvastatin	79,81 € - 113,61 €
				Simvastatin	71,94 € - 103,84 €
				Ezetimib	117,09 €
				Ezetimib/Atorvastatin	271,27 €
				Rosuvastatin/Ezetimib	268,59 € - 271,62 €
				Ezetimib/Simvastatin	264,30 € - 267,03 €
				Evolocumab (Repatha®)	11.768,95 €
LA	46.211,66 € - 135.044,24 €				
B	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA ^b	Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und LA	Pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA	Atorvastatin	48,76 € - 108,84 €
				Rosuvastatin	49,81 € - 79,81 €
				Simvastatin	43,76 € - 71,94 €
				Pravastatin	46,61 € - 54,57 €
				Ezetimib	117,09 €
				Ezetimib/Atorvastatin	265,79 € - 271,27 €
				Rosuvastatin/Ezetimib	264,69 € - 268,59 €
				Ezetimib/Simvastatin	261,01 € - 264,30 €
Evolocumab (Repatha®) –	5.861,93 € - 11.768,95 €				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

				für Kinder ab 10 Jahren	
				LA	46.211,66 € - 135.044,24 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH umfasst, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, werden Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, nicht berücksichtigt.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anwendungsgebiete A und B

Die folgenden Informationen wurden der Produktinformation zu Evinacumab entnommen.

Anforderungen an die Diagnostik

Die HoFH-Diagnose wird durch genetische Tests oder das Erfüllen der folgenden klinischen Kriterien gestellt: Vorgeschichte von nicht behandeltem Gesamtcholesterin (total cholesterol, TC) > 500 mg/dl (13 mmol/l) zusammen mit Xanthom vor dem Alter von 10 Jahren oder Nachweis von TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) bei beiden Eltern. Patienten werden ungeachtet des Mutationsstatus behandelt.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Behandlung mit Evinacumab soll von einem in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung ungeöffneter Durchstechflaschen:

- Im Kühlschrank lagern.
- Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nicht einfrieren.
- Nicht schütteln.
- Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn es trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Etwaige nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung dürfen nicht wiederverwendet werden. Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung******Art der Anwendung***

Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit HoFH. Vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab soll der Patient bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Evkeeza kann ungeachtet einer Lipoprotein-Apherese verabreicht werden.

Evkeeza wird ausschließlich zur intravenösen Infusion angewendet.

Zubereitung der Lösung:

Evkeeza ist nur als Produkt zur einmaligen Anwendung erhältlich. Während der Zubereitung und Rekonstitution müssen strenge aseptische Verfahren angewendet werden.

- Vor der Verabreichung das Arzneimittel visuell auf Trübung, Verfärbung oder Partikel überprüfen.
- Die Durchstechflasche entsorgen, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Das basierend auf dem Gewicht des Patienten erforderliche Volumen Evinacumab aus der/den Durchstechflasche(n) aufziehen und für die Infusion in einen Beutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) für Infusionszwecke überführen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die endgültige Konzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,5 mg/ml bis 20 mg/ml betragen.
- Die Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Nicht verwendete Restmengen in der Durchstechflasche entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Nach Verdünnung:

Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung unverzüglich verabreicht werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verabreicht wird, kann sie vorübergehend aufbewahrt werden, entweder:

- gekühlt bei 2 °C bis 8 °C ab der Zubereitung der Infusion bis zum Ende der Infusion für maximal 24 Stunden;

oder

- bei Raumtemperatur bis 25 °C ab der Zubereitung der Infusion bis zum Ende der Infusion für maximal 6 Stunden.

Anwendung:

- Wenn die Lösung gekühlt aufbewahrt wurde, diese vor der Verabreichung Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen lassen.
- Evinacumab sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten mittels intravenöser Infusion durch einen intravenösen Zugang mit einem sterilen 0,2-µm- oder 5-µm-Inline- oder Add-on-Filter verabreicht werden. Evinacumab nicht als intravenöse Schnellinjektion oder Bolus verabreichen.
- Evinacumab nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreichen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt monatlich (alle 4 Wochen) 15 mg/kg, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten.

Dosisanpassungen

Bei den unten aufgeführten besonderen Patientengruppen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

Wird eine Dosis verpasst, sollte sie so bald wie möglich verabreicht werden. Danach sollte Evinacumab monatlich nach dem Datum der letzten Dosis verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei jugendlichen Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evkeeza bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Prolin, Arginin-Hydrochlorid, Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Histidin und Wasser für Injektionszwecke).

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

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen

Im Zusammenhang mit Evinacumab wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation). Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwerer Infusionsreaktionen muss die Behandlung mit Evinacumab abgebrochen und der Patient nach dem Behandlungsstandard behandelt und überwacht werden, bis die Anzeichen oder Symptome abgeklungen sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wurden keine Wechselwirkungsmechanismen zwischen Evinacumab und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln beobachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Gebärfähige Frauen***

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Evinacumab und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis Evinacumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von schwangeren Frauen mit Evinacumab vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation). Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper die Plazentaschranke überwinden können; Evinacumab kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Evinacumab kann fötale Schädigungen hervorrufen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, und es wird während der Schwangerschaft oder für gebärfähige Frauen, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, ausschließlich dann empfohlen, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Evinacumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und dass deren Konzentration bald kurz danach auf ein niedriges Niveau sinkt; ein Risiko für den gestillten Säugling kann deshalb während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Sofern klinisch erforderlich, könnte Evinacumab anschließend während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine Daten zur Wirkung von Evinacumab auf die menschliche Fertilität verfügbar. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf schädliche Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Evkeeza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Risiko-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.