

Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Kinder 5 bis 11 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-06

Version: 1.0

Stand: 08.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1763

DOI: 10.60584/A24-06

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Kinder 5 bis 11 Jahre) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.01.2024

Interne Projektnummer

A24-06

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-06>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Kinder 5 bis 11 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-06>.

Schlagwörter

Evinacumab, Homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Kind, Nutzenbewertung

Keywords

Evinacumab, Homozygous Familial Hypercholesterolemia, Child, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochen Schneider, Saarland University Medical Center, Homburg / Saar; University of Luxembourg

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Catharina Brockhaus
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Kristina Schaubert
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Evinacumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Evinacumab 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 Kindern von 5 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evinacumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.01.2024 übermittelt.

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

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schneider, Jochen	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.17

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab	I.5
Tabelle 3: Evinacumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab	I.8
Tabelle 5: Evinacumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
i. v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evinacumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.01.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^b (ab 10 Jahren) und / oder LDL-Apherese ^c (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten. c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein	

Der pU weicht in Modul 3 B von der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder

gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine RCT zum direkten Vergleich von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da auch der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Evinacumab durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Studie R1500-CL-17100 und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Für diese Studie wurden Daten von 20 Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH vorgelegt, die mit Evinacumab behandelt wurden.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen der 1-armigen Studie R1500-CL-17100 ermöglichen keinen Vergleich von Evinacumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit ist die Studie R1500-CL-17100 nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Evinacumab zu bewerten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Evinacumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^b (ab 10 Jahren) und / oder LDL-Apherese ^c (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten. c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^b (ab 10 Jahren) und / oder LDL-Apherese ^c (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III [2] sind zu beachten. c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [3] ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein	

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 06.02.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [4]. Nach dieser Anpassung entfällt die ursprüngliche Fragestellung 1: Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Diese Patientenpopulation ist gemäß der Anpassung des G-BA (welcher auf die Argumentation des pU gemäß Modul 3 B verweist) nicht Teil der Zielpopulation von Evinacumab und somit nicht Bestandteil dieser Nutzenbewertung. Die ursprüngliche Fragestellung 2 – Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind – bleibt von der Anpassung unberührt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, durchgeführt.

Der pU weicht in Modul 3 B von der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher

Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 24 Wochen festlegt. Für die vorliegende Bewertung bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zum Vergleich von Evinacumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt (siehe Kapitel I 3).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Evinacumab (Stand zum 15.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Evinacumab (letzte Suche am 15.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Evinacumab (letzte Suche am 13.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Evinacumab (letzte Suche am 14.11.2023)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 14.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Evinacumab (letzte Suche am 24.01.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine RCT zum direkten Vergleich von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Evinacumab durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Studie R1500-CL-17100 [5] und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Für die Vergleichsseite führt der pU die Informationsbeschaffung nur für RCTs durch und berücksichtigt keine 1-armigen Studien. Dabei gibt er an, keine Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie R1500-CL-17100

Bei der Studie R1500-CL-17100 handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie. Eingeschlossen wurden Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren. Die Diagnose der HoFH erfolgte auf Basis genetischer oder klinischer Kriterien. Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen LDL-Cholesterin(C)-Wert von > 130 mg/dl vorweisen. Alle Patientinnen und Patienten sollten ihre Trainingsroutine beibehalten und wurden regelmäßig zur Einhaltung ihrer Diät befragt. Die Studie teilt sich in 3 Teile:

- Teil A bestand aus einer ≤ 8 -wöchigen Run-in-Phase, 1 bis 2 Wochen Screening und einer 1-maligen Behandlung mit Evinacumab (15 mg/kg Körpergewicht intravenös [i. v.]) mit anschließender 16-wöchiger Beobachtung. Das primäre Ziel dieses Studienteils war die Untersuchung der Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit HoFH. Die Patientinnen und Patienten konnten anschließend entweder an Studienteil C teilnehmen und weiter behandelt werden oder wurden 8 Wochen nachbeobachtet.
- Teil B bestand aus einer ≤ 8 -wöchigen Run-in-Phase, 1 bis 2 Wochen Screening und einer offenen Behandlungsphase mit Evinacumab über 24 Wochen. Der primäre Endpunkt dieses Studienteils war die Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24. Die Patientinnen und Patienten konnten anschließend entweder an Studienteil C teilnehmen und weiter behandelt werden oder wurden 20 Wochen nachbeobachtet.
- In Teil C konnten Patientinnen und Patienten aus Teil A und B 48 Wochen weiter mit Evinacumab behandelt werden. Anschließend folgte eine 24-wöchige Nachbeobachtung.

In Studienteil A wurden Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Evinacumab erhoben, um die adäquate Dosis für die Studienteile B und C zu bestimmen. Die Auswertung dieser Daten führte zu keiner Veränderung der Dosierung und so wurden die Patientinnen und Patienten in Teil B und C unverändert mit 15 mg/kg Körpergewicht Evinacumab i. v. alle 4 Wochen behandelt.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhalten. Diese Hintergrundtherapie musste vor dem Screening für 4 Wochen bzw. 8 Wochen für die Behandlung mit Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren unverändert bleiben (Run-in-Phase). Während der Studie waren keine Anpassungen der Hintergrundtherapie erlaubt. Patientinnen und Patienten, die eine LDL-Apherese erhielten konnten eingeschlossen werden, wenn diese vor dem Screening für ≥ 8 Wochen nach einem festen Schema (wöchentlich oder alle 2 Wochen) erfolgte und zu erwarten war, dass der Behandlungsplan über den Behandlungszeitraum unverändert bleibt. Die Frequenz der LDL-Apherese sollte während des Studienverlaufs unverändert bleiben, erst in Studienteil C konnte nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes eine Reduktion der Frequenz erfolgen.

Der pU legt in Modul 4 B gepoolte Daten der Studienteile B und C vor, welche insgesamt 20 Patientinnen und Patienten umfassen. 6 Patientinnen und Patienten hiervon erhielten eine Behandlung in Studienteil A und wechselten anschließend in Studienteil C. 14 Patientinnen und Patienten begannen die Studie in Teil B und wechselten ebenfalls anschließend in Studienteil C.

Alle in die Analysen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zu Studienbeginn eine lipidsenkende Therapie, und gemäß Angabe der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes war dies für alle die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie. 18 (90 %) Patientinnen und Patienten nahmen ein Statin ein und 10 (50 %) Patientinnen und Patienten erhielten hoch dosierte Statine. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zu Studienbeginn zusätzlich eine nicht auf Statinen beruhende lipidsenkende Therapie: 19 (95 %) Patientinnen und Patienten erhielten Ezetimib und 2 (10 %) Patientinnen und Patienten wurden mit Lomitapid behandelt. In der Studie wurde keine Patientin bzw. Patient mit PCSK9-Inhibitoren behandelt. 12 (60 %) Patientinnen und Patienten erhielten eine LDL-Apherese.

Studie R1500-CL-17100 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Der pU legt zur Nutzenbewertung Auswertungen der Studie R1500-CL-17100 vor. Die Studie R1500-CL-17100 ist 1-armig und ermöglicht damit keinen Vergleich von Evinacumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit ist die Studie R1500-CL-17100 abweichend von der Einschätzung des pU nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Evinacumab zu bewerten.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Evinacumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^b (ab 10 Jahren) und / oder LDL-Apherese ^c (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III [2] sind zu beachten. c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [3] ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III; Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungserschraenkungen_2023-11-11.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3029/MVV-RL-2022-10-20-iK-2023-01-14.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (Neues Anwendungsgebiet: homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 5 bis < 12 Jahre); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/994/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
5. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2023. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Evinacumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Evinacumab OR REGN-1500 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
Evinacumab* OR REGN1500 OR (REGN 1500) OR REGN-1500

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
Evinacumab OR REGN1500 OR REGN 1500 OR REGN-1500

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„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.

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 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Evinacumab wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit HoFH [1]. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten haben [1].

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass sich dieses Verfahren nur auf Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis zu 11 Jahren mit HoFH bezieht, da das Alter ab 12 Jahren in einem anderen Verfahren [2] bewertet wird.

Auf Grundlage der Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschränkt sich die Zielpopulation zudem auf Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU liege das Behandlungsziel in der dauerhaften Senkung des LDL-C, sodass das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und Mortalität verringert werden kann. Die LDL-C-Zielwerte seien allerdings mit den gegenwärtig verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen nur schwierig zu erreichen. Ein Grund hierfür liege laut pU an deren Wirkungsmechanismus, der nicht auf mutationsbedingte Beeinträchtigungen ausgerichtet ist, und den Unverträglichkeiten lipidsenkender Therapien. Demnach ergebe sich ein hoher Bedarf an sicheren und wirksamen Therapieoptionen, die es ermöglichen, akzeptable und stabile LDL-C-Werte zu erreichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
1	Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten gemäß Telefonumfrage (Stand: 2022)	k. A.	93–102
2	Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2021)	k. A.	83 200 000
2.1	Gesamtbevölkerung in Deutschland von 5–11 Jahren (Stand: 2021)	6,5	5 300 000
2.2	Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten von 5–11 Jahren in Deutschland	k. A.	6–7
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1	5–6
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten gemäß Telefonumfrage (Stand: 2022)

Um die Anzahl der Personen zu bestimmen, bei denen eine HoFH vorliegt, berechnet der pU zunächst eine Prävalenz der HoFH. Hierzu führte der pU im Jahr 2022 eine Telefonumfrage unter 427 Lipidologinnen und Lipidologen in Deutschland durch. Grundlage für die Befragung bildeten 452 Lipidologinnen und Lipidologen aus einer Liste der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) [3].

Die Lipidologinnen und Lipidologen wurden zum einen gefragt, ob sie selbst Patientinnen und Patienten mit HoFH oder potenzieller HoFH behandeln und wenn ja, wie viele HoFH-Patientinnen und Patienten bei ihnen in Behandlung seien. Dabei konnte die Anzahl auch als Spanne angegeben werden.

Auf Basis der Summe der Angaben aller Lipidologinnen und Lipidologen wurde eine Anzahl von 93 bis 102 Patientinnen und Patienten mit HoFH ermittelt.

Schritt 2 und 2.1: Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2021) und Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 5 bis 11 Jahren (Stand: 2021)

Der pU zieht die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt auf Grundlage des Zensus des Jahres 2011 heran [4]. Der pU summiert die darin angegebenen Anzahl der 5- bis 11-jährigen Personen in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 und gibt als Ergebnis etwa 5 300 000 Personen an. Gemessen an der Gesamtbevölkerung in Deutschland von rund 83 200 000 Menschen (Stand: 2021) entspricht dies einem Anteil von 6,5 %.

Schritt 2.2: Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren in Deutschland

Anschließend multipliziert der pU den ermittelten Anteil in Höhe von 6,5 % mit der Anzahl von 93 bis 102 Patientinnen und Patienten mit HoFH aus Schritt 1. Daraus ergeben sich 6 bis 7 Patientinnen und Patienten mit einer HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren in Deutschland.

Schritt 3: Versicherte in der GKV (Stand: 2021) und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 88,1 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 5 bis 6 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Anzahl der HoFH-Patientinnen und Patienten gemäß Telefonumfrage (Stand: 2022)

Die vom pU berechnete Prävalenz ist mit Unsicherheit behaftet. Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass nicht alle Lipidologinnen und Lipidologen aus der Liste der Lipid-Liga an der Befragung teilgenommen haben, sodass unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten mit HoFH nicht erfasst wurden. Darüber hinaus haben einige Lipidologinnen und Lipidologen keine Patientenanzahl angegeben, obwohl sie aussagten, Patientinnen und Patienten mit HoFH zu behandeln. Zusätzlich ist die Prävalenz, die sich auf die Gesamtbevölkerung bezieht, nicht auf Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren übertragbar, weil die HoFH eine verringerte Lebenserwartung bedingt [6], sodass für Kinder eine höhere Prävalenzrate anzunehmen ist als für die Gesamtbevölkerung. Aus diesen Gründen kann bei den Angaben zur Prävalenz von HoFH von einer potenziellen Unterschätzung ausgegangen werden.

Allerdings beschränkt sich die Zielpopulation auf Grundlage der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Der pU geht davon

aus, dass dies für alle HoFH-Patientinnen und Patienten zutreffend ist und schränkt die Zielpopulation nicht noch zusätzlich ein.

Insgesamt sind die Patientenzahlen als unsicher anzusehen.

Vergleich mit vorangegangenen Verfahren

Die Patientenzahlen im jetzigen Verfahren für die Altersgruppe ab 5 bis 11 Jahren liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie die Patientenzahlen aus dem vorherigen Verfahren von Evolocumab für die Altersgruppe 10 bis 11 Jahre (1 bis 2 Patientinnen und Patienten) [7]. Diese Anzahl der Patientinnen und Patienten wurde vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) als in der Größenordnung plausibel eingestuft. Da im jetzigen Verfahren eine breitere Altersspanne untersucht wurde, ist eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit HoFH grundsätzlich plausibel.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU lassen sich durch den Abgleich der von ihm durchgeführten Telefonumfrage im Jahr 2022 und der Studie von Walzer et al. aus dem Jahr 2013 [8] keine Hinweise auf eine Veränderung der Prävalenz von HoFH in den nächsten 5 Jahren ausfindig machen. Zudem sei die HoFH eine autosomal erbliche Krankheit, die nicht durch Umweltbedingungen beeinflussbar sei.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Evinacumab	Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	5–6	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Evolocumab (ab 10 Jahren) und / oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Der pU berechnet jeweils die Kosten einer Monotherapie mit Evinacumab, Evolocumab sowie der alleinigen LDL-Apherese. Er beziffert keine Kosten für eine Kombination mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Für die begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie berechnet der pU aus der Wirkstoffgruppe der Statine die Kosten für eine Monotherapie mit Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin und Pravastatin. Als Cholesterinresorptionshemmer berücksichtigt der pU Ezetimib sowie die Fixkombinationen Ezetimib/Atorvastatin, Rosuvastatin/Ezetimib und Ezetimib/Simvastatin. Jedoch ist die Anwendung von Rosuvastatin/Ezetimib ausschließlich für Erwachsene empfohlen [9], sodass Rosuvastatin/Ezetimib nicht bewertet wird. Der pU beziffert über die dargestellten Wirkstoffe und Fixkombinationen hinaus keine Kosten für ggf. weitere Wirkstoffe (z. B. Anionenaustauscher wie Colestyramin) oder Kombinationen im Rahmen der lipidsenkenden Therapien.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,10-14]. Nicht alle Wirkstoffe sind für die gesamte hier zu betrachtende Altersgruppe (5 bis 11 Jahre) explizit zugelassen. Zudem sind teilweise die Dosierungsempfehlungen nicht explizit beschrieben. Folgendes ist zu beachten:

Evolocumab ist gemäß Fachinformation [10] zugelassen bei Kindern im Alter ab 10 Jahren.

Zur Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese setzt der pU eine 1 bis 2-Mal wöchentliche Durchführung an und zitiert dabei u. a. 2 Studien aus Deutschland, die eine entsprechende Behandlungsfrequenz berichtet haben [15,16]. Es finden sich allerdings auch Angaben zu einer Behandlungsfrequenz alle 2 Wochen in der vom pU zitierten Literatur und in der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen, die sich aktuell in Überarbeitung befindet [15,17,18].

Atorvastatin darf ggf. bei Kindern mit HoFH im Alter von unter 10 Jahren nicht angewendet werden [11].

Der Fachinformation von Rosuvastatin [12] ist zu entnehmen, dass der Wirkstoff ab 6 Jahren zugelassen ist.

Bei Simvastatin legt der pU die Dosierungsempfehlungen gemäß der Fachinformation [19] für Kinder mit HeFH im Alter zwischen 10 und 17 Jahren zugrunde, da der Fachinformation keine Angaben für Kinder von 5 bis 11 Jahren mit HoFH zu entnehmen sind. Allerdings lassen sich der Fachinformation [19] auch Angaben für HoFH entnehmen, wobei aber unklar ist, ob sich diese auch auf Kinder von 5 bis 11 Jahren beziehen. Der Fachinformation [19] ist außerdem zu entnehmen, dass nur begrenzte Erfahrungen bei Kindern im vorpubertären Alter vorliegen.

Für Pravastatin legt der pU die Dosierungsempfehlungen von Kindern im Alter von 8 bis 13 Jahren mit HeFH gemäß Fachinformation [20] zugrunde, da, wie der pU korrekt angibt, laut Fachinformation Patientinnen und Patienten mit HoFH nicht untersucht wurden. Zu Kindern unter 8 Jahren liegen zudem keine klinischen Daten vor [20].

Bei Ezetimib kann laut Fachinformation [13] keine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von unter 6 sowie 6 bis 17 Jahren ausgesprochen werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind. Der pU setzt die Dosierungsempfehlung für Erwachsene an.

Für Ezetimib/Atorvastatin legt der pU die Dosierungsempfehlungen der entsprechenden Monopräparate zugrunde, da, wie der pU selbst angibt, die Sicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination Ezetimib/Atorvastatin gemäß Fachinformation [21] für Kinder und Jugendliche nicht erwiesen ist.

Ezetimib/Simvastatin ist für die Behandlung von Kindern unter 10 Jahren nicht empfohlen [14].

Der pU geht für alle lipidsenkenden Therapien (Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin und Ezetimib/Simvastatin) von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Der pU geht für Evinacumab, Evolocumab und LDL-Apherese von einer Behandlung in Zyklen aus. Auch das ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Evolocumab sowie Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin und Ezetimib/Simvastatin entsprechen den Fachinformationen gemäß den Annahmen des pUs, die in Abschnitt II 2.1 dargestellt sind [10-13,19,20]. Bei

Ezetimib/Atorvastatin legt der pU die Dosierungsempfehlung der Monopräparate zugrunde [11,13].

Der Verbrauch von Evinacumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Die empfohlene Dosis beträgt monatlich (alle 4 Wochen) 15 mg/kg [1]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 5-Jährigen (20,8 kg) als untere Grenze und 10-Jährigen (37,6 kg) als obere Grenze gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [22] zugrunde. Ausgehend von einem durchschnittlichen Gewicht von 20,8 kg bis 37,6 kg und 12 bis 13 Behandlungen pro Jahr veranschlagt der pU 10,85 bis 11,76 Durchstechflaschen à 345 mg für die untere Grenze und 19,62 bis 21,25 Durchstechflaschen für die obere Grenze. Für die Obergrenze wäre das Gewicht von 11-Jährigen (42,1 kg) zu veranschlagen gewesen. Der pU berechnet den Verbrauch von Evinacumab allerdings ohne Verwurf. Dabei steht 1 Durchstechflasche nur für 1 einmalige Anwendung zur Verfügung, sodass sich pro Anwendung ein entsprechender Verwurf ergibt [1]. Bei korrekter Berücksichtigung des Verwurfs hat das vom pU zu gering angesetzte Körpergewicht keine Auswirkungen auf die Anzahl der Durchstechflaschen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Evinacumab und Evolocumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2024 wieder.

Für Evolocumab steht ein wirtschaftlicheres Präparat in Form einer größeren Packungsgröße (3 Stück vs. 1 Stück) zur Verfügung.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich laut pU aus der Gebührenordnungsposition 13620 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese: 17,78 € mit Stand 2024, 1. Quartal) [23] und einer Sachkostenpauschale zusammen. Auf Basis der vom G-BA veranschlagten Kosten (siehe z. B. [24]) gibt der pU eine Spanne von 869,20 € bis 1278,23 € pro Apheresesitzung an, woraus sich Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 886,98 € bis 1296,01 € ergeben.

Bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, ergeben sich für Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin und Ezetimib/Simvastatin niedrigere Kosten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Ezetimib/Simvastatin und Ezetimib/Atorvastatin in loser Kombination günstiger sind als in der Fixkombination.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen von Evinacumab, Atorvastatin und Ezetimib/Atorvastatin [1,11,21] ergeben, sind nachvollziehbar.

Der pU setzt für Rosuvastatin eine Beurteilung der Nierenfunktion an. Diese ist gemäß Fachinformation [12] erst ab einer Dosierung von 40 mg empfohlen. Diese Dosierung trifft auf Kinder nicht zu.

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen von Evolocumab sowie Simvastatin, Pravastatin, Ezetimib und Ezetimib/Simvastatin [10,13,14,19,20] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Evinacumab können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Evinacumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 88 972,66 bis 96 387,05 € für einen 5-Jährigen bei 12 bis 13 Behandlungen pro Jahr. Für einen 11-Jährigen gibt der pU Kosten in Höhe von 159 956,19 bis 173 285,88 € für 12 bis 13 Behandlungen pro Jahr an. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da kein Verwurf berücksichtigt wurde.

Für Evolocumab sind die Jahrestherapiekosten trotz der Verfügbarkeit eines wirtschaftlicheren Präparats in Form einer größeren Packungsgröße in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsfrequenz (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.

Auf Grundlage der Annahmen des pUs liegen die Arzneimittelkosten für Atorvastatin trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der unteren Grenze in einer plausiblen Größenordnung und die obere Grenze ist im Vergleich zur Veranschlagung dieses Rabatts überschätzt. Die Jahrestherapiekosten von Rosuvastatin, Simvastatin und Pravastatin sind trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten für Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin und Ezetimib/Simvastatin sind aufgrund des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Für Rosuvastatin veranschlagt der pU zusätzlich notwendige GKV-

Leistungen, die laut Fachinformationen [12] nicht zu veranschlagen sind. Die Kosten des pU für Ezetimib können abweichen, da sie auf der Dosierungsempfehlung für Erwachsene basieren und für Kinder und Jugendliche keine Dosierungsempfehlung vorliegt. Dasselbe gilt auch für die Kosten von Simvastatin und Pravastatin, da die Dosierungsempfehlungen auf HeFH-Patientinnen und Patienten basieren.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Evinacumab	Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	87 884,38– 172 106,91	852–923	236,28–255,97	88 972,66– 173 285,88	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da kein Verwurf berücksichtigt wurde. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Hilfstaxe sind nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Evinacumab können jedoch je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26].
Evolocumab (ab 10 Jahren)	siehe oben	5861,93– 11 768,95 ^b	0	0	5861,93– 11 768,95 ^b	Die Jahrestherapiekosten sind trotz der Verfügbarkeit eines wirtschaftlicheren Präparats in Form einer größeren Packungsgröße in der Größenordnung plausibel.
LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)	siehe oben	45 285,32– 133 191,57	926,34– 1852,68	0	46 211,66– 135 044,24	Die Jahrestherapiekosten für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsfrequenz (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie ^c	siehe oben	43,76–266,27	0–5,00	0	43,76–271,27	Die Jahrestherapiekosten von Simvastatin sind trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten für Ezetimib/Atorvastatin sind aufgrund des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Die Kosten des pU zu Simvastatin können abweichen, da sie auf der Dosierungsempfehlung für HeFH-Patientinnen und Patienten basieren.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Kosten der Obergrenze ergeben sich aus einem alternativen Behandlungsmodus für Patientinnen und Patienten mit LDL-Apherese [27].</p> <p>c. Der pU wählt die Wirkstoffe Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Ezetimib, Ezetemib/Atorvastatin und Ezetimib/Simvastatin. In der Tabelle werden die minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten der lipidsenkenden Therapie als Monotherapie dargestellt. Als Untergrenze wird Simvastatin und als Obergrenze Ezetimib/Atorvastatin dargestellt. Der pU beziffert über die dargestellten Fixkombinationen hinaus keine Kosten für ggf. weitere Kombinationen lipidsenkender Therapien.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Evinacumab erhalten wird, da die angestrebte Senkung des LDL-C-Spiegels nicht regelhaft erreicht werde. Daher spielen auch Patientenpräferenzen eine untergeordnete Rolle. Die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1] gibt der pU korrekt wieder. Er schätzt den Einfluss von Therapieabbrüchen auf die Versorgungsanteile als sehr niedrig ein. Des Weiteren gibt er an, dass von einer regelhaften ambulanten Versorgung auszugehen ist.

II 3 Literatur

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

1. Ultragenyx Pharmaceutical. Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 27.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-05>.
3. Ultragenyx Germany. Ergebnisse der Telefonumfrage zur Ermittlung der Prävalenz von HoFH-Patienten in Deutschland. 2022.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands 2021, Stand: 20.06.2022.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021, Stand: 31.05.2022.
6. Klose G, Laufs U, März W et al. Familial Hypercholesterolemia. Dtsch Arztebl Int 2014. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0523>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab (familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-171_evolocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Walzer S, Travers K, Rieder S et al. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. Clinicoecon Outcomes Res 2013; 5: 189.
9. Elpen Pharmaceutical. Ezetimib-Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: 13.03.2022.
10. AMGEN. Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone [online]. 2023 [Zugriff: 06.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. A. Pharma. Atorvastatin - Fachinformation, Stand: Oktober 2020.
12. A. Pharma. Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.
13. A. Pharma. Ezetimib -Fachinformation, Stand: Februar 2022.
14. A. Pharma. Ezetimib-Simvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.

15. Klaus G, Taylan C, Buscher R et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(7): 1199-1208. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3906-6>.
16. Taylan C, Driemeyer J, Schmitt CP et al. Cardiovascular Outcome of Pediatric Patients With Bi-Allelic (Homozygous) Familial Hypercholesterolemia Before and After Initiation of Multimodal Lipid Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis. *Am J Cardiol* 2020; 136: 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.015>.
17. Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K et al. S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. Berlin: AWMF online; 2015.
18. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5(9): 652-661. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00095-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00095-X).
19. A. Pharma. Simvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.
20. A. Pharma. Pravastatin - Fachinformation, Stand: Mai 2018.
21. Elpen Pharmaceutical. Ezetimib-Atorvastatin - Fachinformation, Stand: 20.10.2021.
22. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Stand: 23.10.2022.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM [online]. 2023 [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 12.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8576/2022-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-758_TrG.pdf.
25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 12.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.

27. European Medicines Agency. Repatha EPAR-Produktinformation, Stand: 15.06.2022.