



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Evinacumab (neues Anwendungsgebiet: homozygote
familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 5 bis < 12 Jahre)

Vom 4. Juli 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren.....	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1	Stellungnahme: Ultragenyx Germany GmbH	40
5.2	Stellungnahme: Amgen GmbH	60

5.3	Stellungnahme: Chiesi GmbH.....	66
5.4	Stellungnahme: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	72
5.5	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	76
5.6	Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM), Cascade Screening and Registry for High Cholesterol (CareHigh), D-A-CH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).....	81
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	96
D.	Anlagen	101
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	101
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	118

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Evinacumab (Evkeeza) wurde am 1. September 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Dezember 2023 hat Evinacumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 6. Januar 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Evinacumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„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 **Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 bis < 12 Jahren** mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2024. auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evinacumab (Evkeeza) gemäß Fachinformation

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).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.07.2024):

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 **Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 bis < 12 Jahren** mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Evinacumab sind zur Behandlung der homozygot familiären Hypercholesterinämie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen Atorvastatin (ab 10 Jahren), Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Colestyramin als Anionenaustauscher, Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und Evolocumab als Proprotein-konvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9) - Hemmer (ab 10 Jahren) zugelassen. Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, ist Gemfibrozil als Fibrat zugelassen.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vor:
- Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
 - Evolocumab (Kinder und Jugendliche zwischen 10 bis 11 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie: Beschluss vom 16. Juni 2022)
 - Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
 - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
 - ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
 - ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.
 - Weiterhin besteht gemäß Anlage III Nr. 35a eine Verordnungseinschränkung für Evolocumab in der vorliegenden Indikation. Demnach ist Evolocumab jeweils nicht verordnungsfähig, solange es mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Dies gilt nicht für Patienten:
 - mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder
 - mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter

familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

- Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt in der Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden – die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apherese nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apherese nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, durchgeführt werden. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT² eine kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Erwachsenen vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für Anionenaustauscher ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte vergleichsweise limitiert.

Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statine-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapiebegleitenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder

² Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden. Das Fibrat Gemfibrozil ist im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend untersucht.

Laut Fachinformation soll die Patientin bzw. der Patient bereits vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten, sodass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern vorausgesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wurde vorliegend davon ausgegangen, dass Evinacumab als Zusatztherapie nur für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie indiziert ist, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u. Ä.).

Kann mit einer maximal tolerierten konventionellen lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellen laut Leitlinienempfehlung Evolocumab und/oder die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie, die nächsten Optionen der Therapieeskalation dar.

Mit Evolocumab liegt ein Wirkstoff zur Behandlung jener Personen vor, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft wurden. Für Evolocumab hat der G-BA für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 Jahren (Beschluss vom 16. Juni 2022) keinen Zusatznutzen festgestellt. Der Wirkstoff hat jedoch Eingang in die Empfehlungen relevanter Leitlinien gefunden. Vor dem Hintergrund, dass neben der LDL-Apherese auch eine pharmakologische Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung steht, wird Evolocumab für Patientinnen und Patienten (ab 10 Jahren) in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Demzufolge wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) oder Evolocumab (ab 10 Jahren) und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung vor Studieneinschluss noch nicht ausgeschöpft worden sind, entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evinacumab wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, zieht der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-17100 heran.

Die einarmige Studie R1500-CL-17100 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels Evkeeza mit dem Wirkstoff Evinacumab. Evkeeza wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, lautet: Evolocumab (ab 10 Jahren) *oder* LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) *oder* Evolocumab (ab 10 Jahren) und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Evinacumab die einarmige Studie R1500-CL-17100 vor. Die Studie ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die Patientenzahlen aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evkeeza (Wirkstoff: Evinacumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Juni 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus³ 2017 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines 5-jährigen Kindes: 20,8 kg; durchschnittliches

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

Körpergewicht eines 10-jährigen Kindes: 37,6 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines 11-jährigen Kindes: 42,1 kg).

Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosierung von Evinacumab für Kinder im Alter ab 5 Jahren 15 mg/kg KG (alle vier Wochen).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie vorausgesetzt unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern. Für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie für die vorliegende Patientenpopulation ist die individuelle Verträglichkeit und die ärztliche Maßgabe entscheidend.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Laut Fachinformation ist Evolocumab für die homozygote familiäre Hypercholesterinämie für Kinder im Alter ab 10 Jahren zugelassen. Die empfohlene Anfangsdosis ist 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Medikamentöse lipidsenkende Therapie

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie grundsätzlich folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Sie sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde Rosuvastatin herangezogen, welches für Kinder ab 6 Jahren zugelassen ist. Laut Fachinformation liegt der empfohlene Dosisbereich zwischen 5 und 20 mg einmal täglich.

Anionenaustauscher (Colestyramin)

Für Erwachsene liegt die empfohlene Tagesdosis von Colestyramin zwischen 4 g - 24 g pro Tag. Die Tagesdosis von Colestyramin für Kinder und Jugendliche errechnet sich durch Multiplikation des kindlichen Körpergewichts mit der Dosierung für Erwachsene (Tagesdosis für Erwachsene: 4 g – 24 g), dividiert durch 70 kg.

Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib)

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene sind laut Fachinformation 10 mg Ezetimib kontinuierlich einmal täglich. Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Ezetimib gibt keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen⁴ abgestellt. Diese verweist auf 10 mg Ezetimib pro Tag.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Kinder und Jugendliche, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden ist gemäß Patientenpopulation die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angezeigt.

Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich bis alle 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich. Die Jahrestherapiekosten für die Durchführung der LDL-Apherese setzen sich zusammen aus einer Sachkostenpauschale (869,20 € – 1 278,23 €) und der Zusatzpauschale gemäß EBM-Katalog GOP 13620 (17,78 €).

⁴ <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> (letzter Zugriff: 29.05.2024)

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evinacumab	In Zyklen, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Colestyramin	kontinuierlich, 1 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Evolocumab ⁵	In Zyklen, 1 x alle 14 Tage – 1 x monatlich	12,0 - 26,1	1	12,0 - 26,1
Ezetimib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rosuvastatin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
LDL-Apherese	In Zyklen, 1 x alle 7 - 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab (ab 10 Jahren) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • Evolocumab (ab 10 Jahren) und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie 				
Evolocumab ⁵	In Zyklen, 1 x alle 14 Tage – 1 x monatlich	12,0 - 26,1	1	12,0 - 26,1
Colestyramin	kontinuierlich, 1 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Ezetimib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rosuvastatin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
LDL-Apherese	In Zyklen, 1 x alle 7 - 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1

⁵ Ab 10 Jahren.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Evinacumab	Kinder ab 5 Jahren				
	15 mg/kg KG = 312 mg	312 mg	1 x 345 mg = 1 x 2,3 ml	13,0	13,0 x 345 mg
	Kinder bis 11 Jahren				
	15 mg/kg KG = 631,5 mg	631,5 mg	2 x 345 mg = 2 x 2,3 ml	13,0	26,0 x 345 mg
Colestyramin	Kinder ab 5 Jahren				
	0,7 g	1,2 g – 7,1 g	2 x 0,7 – 10 x 0,7 g	365,0	730 x 0,7 g – 3 650 x 0,7 g
	Kinder ab 10 Jahren				
	0,7 g	2,1 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365,0	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kinder bis 11 Jahren				
	0,7 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 20 x 0,7 g	365,0	1 460 x 0,7 g – 7 300 x 0,7 g
Evolocumab ⁵	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	12,0 - 26,1	12,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Rosuvastatin	5 mg – 20 mg	5 mg – 20 mg	1 x 5 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 5 mg – 365 x 20 mg
LDL-Apherese	nicht zutreffend			26,1 – 52,1	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab (ab 10 Jahren) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • Evolocumab (ab 10 Jahren) und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie 					
Evolocumab ⁵	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	12,0 - 26,1	12,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Colestyramin	Kinder ab 5 Jahren				
	0,7 g	1,2 g – 7,1 g	2 x 0,7 – 10 x	365,0	730,0 x 0,7 g – 3 650 x 0,7 g

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			0,7 g		
	Kinder ab 10 Jahren				
	0,7 g	2,1 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365,0	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kinder bis 11 Jahren				
	0,7 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 20 x 0,7 g	365,0	1 460 x 0,7 g – 7 300 x 0,7 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Rosuvastatin	5 mg – 20 mg	5 mg – 20 mg	1 x 5 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 5 mg – 365 x 20 mg
LDL-Apherese	nicht zutreffend			26,1 – 52,1	nicht zutreffend

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Evinacumab 345 mg (150 mg/ml)	1 IFK	8 590,32 €	2,00 €	490,00 €	8 098,32 €
Colestyramin 0,74 g ⁶	400 GSE	53,38 €	2,00 €	3,33 €	48,05 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 413,76 €	2,00 €	77,65 €	1 334,11 €
Ezetimib 10 mg ⁶	100 TAB	29,80 €	2,00 €	1,46 €	26,34 €
Rosuvastatin 5 mg ⁶	100 FTA	14,77 €	2,00 €	0,27 €	12,50 €
Rosuvastatin 20mg ⁶	100 FTA	22,99 €	2,00 €	0,92 €	20,07 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				886,98 € - 1 296,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 413,76 €	2,00 €	77,65 €	1 334,11 €
Colestyramin 0,74 g ⁶	400 GSE	53,38 €	2,00 €	3,33 €	48,05 €
Ezetimib 10 mg ⁶	100 TAB	29,80 €	2,00 €	1,46 €	26,34 €
Rosuvastatin 5 mg ⁶	100 FTA	14,77 €	2,00 €	0,27 €	12,50 €
Rosuvastatin 20mg ⁶	100 FTA	22,99 €	2,00 €	0,92 €	20,07 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				886,98 € - 1 296,01 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁶ Festbetrag

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung

der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um andere Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C).

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformationen zu

- Evinacumab (Evkeeza); Evkeeza 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: k. A.
- Evolocumab (Repatha); Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone; Stand: März 2023

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ausführungen der Fachinformation von Evkeeza statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2024 eine Patientengruppe der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen.

Am 6. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Evinacumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Evinacumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. April 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Streichung einer Patientengruppe
AG § 35a	14. Mai 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2024 18. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Evinacumab (neues Anwendungsgebiet: homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 5 bis < 12 Jahre)

Vom 4. Juli 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 (BAnz AT 07.08.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Evinacumab in der Fassung des Beschlusses vom 04. Juli 2024 zu dem Anwendungsgebiet „homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 12 Jahre“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Evinacumab

Beschluss vom: 4. Juli 2024

In Kraft getreten am: 4. Juli 2024

BAnz AT 16.08.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Dezember 2023):

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).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juli 2024):

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 **Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 bis < 12 Jahren** mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

ca. 5-6 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evkeeza (Wirkstoff: Evinacumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-06), sofern nicht anders indiziert.

werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evinacumab	105 278,16 € - 210 556,32 €
Colestyramin	87,69 € - 876,91 €
Ezetimib	96,14 €
Rosuvastatin	45,63 € - 73,26 €
Evolocumab ⁸	5 336,44 € - 11 606,76 €
LDL-Apherese	23 150,18 € - 67 522,12 €
<i>Evinacumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>	
Evinacumab + Rosuvastatin + Ezetimib + Colestyramin	105 507,62 € - 211 602,63 €
Evinacumab + Rosuvastatin + Evolocumab ⁵	110 660,23 € - 222 236,33 €
Evinacumab + Rosuvastatin + Ezetimib + Evolocumab ⁵	110 756,37 € - 222 332,47 €
Evinacumab + Rosuvastatin + Ezetimib + Colestyramin + Evolocumab ⁵	110 887,90 € - 223 209,39 €
Evinacumab + Rosuvastatin + Ezetimib + Colestyramin + Evolocumab ⁵ + LDL-Apherese	134 038,08 € - 290 731,51 €
Evinacumab + Rosuvastatin + LDL-Apherese	128 473,96 € - 278 151,70 €
Evinacumab + Rosuvastatin + Ezetimib + LDL-Apherese	128 570,10 € - 278 247,84 €
Evinacumab + Rosuvastatin + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	128 657,80 € - 279 124,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab⁵ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • Evolocumab⁵ und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie 	
Evolocumab ⁵	5 336,44 € - 11 606,76 €
LDL-Apherese	23 150,18 € - 67 522,12 €
Colestyramin	87,69 € - 876,91 €
Ezetimib	96,14 €

⁸ Ab 10 Jahren.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Rosuvastatin	45,63 € - 73,26 €
<i>Evolocumab⁵ ggf. + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie</i>	
Evolocumab ⁵ ggf. + Rosuvastatin	5 382,07 € - 11 680,01 €
Evolocumab ⁵ ggf. + Rosuvastatin + Ezetimib	5 478,21 € - 11 776,15 €
Evolocumab ⁵ ggf. + Rosuvastatin + Ezetimib + Colestyramin	5 609,74 € - 12 653,07 €
<i>LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie</i>	
LDL-Apherese ggf. + Rosuvastatin	23 195,80 € - 67 595,38 €
LDL-Apherese ggf. + Rosuvastatin + Ezetimib	23 291,94 € - 67 691,52 €
LDL-Apherese ggf. + Rosuvastatin + Ezetimib + Colestyramin	23 379,64 € - 68 568,43 €
<i>Evolocumab⁵ und LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie</i>	
Evolocumab ⁵ + LDL-Apherese	28 486,62 € - 79 128,88 €
Evolocumab ⁵ + LDL-Apherese ggf. + Rosuvastatin	28 532,24 € - 79 202,13 €
Evolocumab ⁵ + LDL-Apherese ggf. + Rosuvastatin + Ezetimib	28 628,38 € - 79 298,27 €
Evolocumab ⁵ + LDL-Apherese ggf. + Rosuvastatin + Ezetimib + Colestyramin	28 759,92 € - 80 175,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Evinacumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Evinacumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Evinacumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

4. Juli 2024

Anwendungsgebiet des Beschlusses

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 Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Patientengruppe

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis <12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 4. Juli 2024

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 16.08.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. Januar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Evinacumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (Neues Anwendungsgebiet: homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 5 b



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (Neues Anwendungsgebiet: homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 5 bis < 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Evinacumab
- **Handelsname:** Evkeeza
- **Therapeutisches Gebiet:** homozygote familiäre Hypercholesterinämie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Ultragenyx Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1028)

Modul 1

(PDF 558,42 kB)

Modul 2

(PDF 536,83 kB)

Modul 3

(PDF 1,48 MB)

Modul 4

(PDF 2,79 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,32 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (Neues Anwendungsgebiet: homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 5 b Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Evinacumab (Evkeeza)

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).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Evinacumab:

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

Stand der Information: Februar 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 495,58 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 132,42 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2024
 - Mündliche Anhörung: 27.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Evinacumab - 2024-01-15-D-1028*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Evinacumab – Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn eines

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/994/>

15.04.2024 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (Neues Anwendungsgebiet: homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 5 b Nutzenbewertungsverfahrens

Beschlussdatum: 06.07.2023

Inkrafttreten: 06.07.2023

Beschlusstext

(PDF 100,90 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 123,32 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | als [RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Mai 2024 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Evinacumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ultragenyx Germany GmbH	02.05.2024
Amgen GmbH	06.05.2024
Chiesi GmbH	06.05.2024
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	06.05.2024
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	30.04.2024
Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM), Cascade Screening and Registry for High Cholesterol (CareHigh), D-A-CH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	02.05.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ultragenyx Germany GmbH						
Hr. Benkenstein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Schirk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Frick	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Schulze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Zielinski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Stein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Chiesi GmbH						
Hr. Dr. Eisen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Mendler	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Philipp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Claes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM), Cascade Screening and Registry for High Cholesterol (CareHigh), D-A-CH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
Hr. Prof. Dr. Parhofer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Klose	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Taylan	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. März	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Fr. Dr. Vogt	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Otte	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Ultragenyx Germany GmbH

Datum	02. Mai 2024
Stellungnahme zu	Evinacumab/Evkeeza®
Stellungnahme von	<i>Ultragenyx Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lipoproteinapherese (LA) ist ein integraler Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Evinacumab zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH)</p> <p>Die LA ist ein Blutreinigungsverfahren, bei welchem Atherosklerose-auslösende Lipoproteine extrakorporal entfernt werden können. Somit soll eine Reduktion atherogener Lipoproteine erreicht werden, um unter anderem die LDL-C-Konzentration im Blut zu senken. In Deutschland ist eine LA indiziert, sofern sämtliche therapeutische Behandlungsmöglichkeiten, darunter Anpassungen des Lebensstils und die maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie, ausgeschöpft sind und deren Behandlungseffekte nicht ausreichend sind (1).</p> <p>Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie „Evolocumab (ab 10 Jahren) und / oder LDL-Apherese [...]“ suggeriert eine Gleichwertigkeit bzw. Austauschbarkeit von Evolocumab und LA als Optionen zur Behandlung der HoFH. Das primäre Therapieziel ist die Verringerung der LDL-C-Konzentration im Blut. Der entsprechende Zielwert liegt für Kinder und Jugendliche bei 115 mg/dl.</p> <p>Das Konsensstatement der European Atherosclerosis Society (EAS) sieht in der Therapiekaskade zur Behandlung der HoFH Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren (Evolocumab in Deutschland) innerhalb von acht Wochen zusätzlich zur Kombination bestehend aus hochdosierten Statinen und Ezetimib vor (2). Hierbei ist zu beachten, dass Evolocumab als einzig verfügbarer PCSK9-Inhibitor in</p>	<p>Siehe Ausführungen bei spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschland erst ab einem Alter von 10 Jahren zugelassen ist (3) und dementsprechend nur für einen Teil der Patientenpopulation zur Verfügung steht. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf eine Kombination bestehend aus hochdosierten Statinen und Ezetimib mit oder ohne eine zusätzliche PCSK9-Inhibitor-Behandlung soll im nächsten Therapieschritt eine LDL-Rezeptor-unabhängige Therapie, in Form von Lomitapid oder Evinacumab, angewendet werden. Wenn diese nicht verfügbar sein sollte, wobei zu beachten ist, dass Lomitapid erst ab 18 Jahren zugelassen ist (4), stellt LA einen unerlässlichen Therapieschritt dar (2).</p> <p>In den meisten Fällen werden durch eine maximal verträgliche medikamentöse lipidsenkende Therapie allein, die Evolocumab einschließen kann, jedoch keine für HoFH-Patienten akzeptablen LDL-C-Werte erreicht (2, 5, 6). Dementsprechend wird die LA im Regelfall als nicht-medikamentöse Behandlungsoption eingesetzt (6-10). Dies geschieht aufgrund der Schwere der Erkrankung der HoFH in Kombination mit der maximal tolerierten Pharmakotherapie häufig bereits in der Kindheit, im Optimalfall so früh wie möglich nach Diagnosestellung (7, 8). Somit sollte die LA einen festen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, darstellen.</p>	
<p>Evinacumab deckt den für pädiatrische Patienten mit der schweren seltenen Erkrankung HoFH besonders hohen therapeutischen Bedarf</p> <p>Die HoFH ist eine lebenslange Erkrankung, die so früh wie möglich mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt werden sollte. Das vorrangige</p>	<p>Siehe Ausführungen bei spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 (2, 11, 12).</p> <p>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 (1).</p> <p>Alle pharmakotherapeutischen Optionen, die bislang zur Behandlung der HoFH zur Verfügung stehen, bewirken eine erhöhte LDL-C-Aufnahme aus dem Blut über den LDL-Rezeptor. Da der HoFH in den meisten Fällen eine mutationsbedingte Beeinträchtigung der Funktion bis hin zu einem kompletten Funktionsverlust des LDL-Rezeptors zugrunde liegt, sind diese therapeutischen Maßnahmen bei HoFH-Patienten nur sehr begrenzt wirksam. Daher sind die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten für HoFH-Patienten in Deutschland derzeit noch unzureichend (1, 3). Zudem steht der PCSK9-Inhibitor Evolocumab in Deutschland für die Behandlung der HoFH für Kinder erst ab 10 Jahren</p>	

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Verfügung. Für Kinder mit HoFH unter 10 Jahren stellt Evinacumab derzeit die einzige zugelassene zielgerichtete medikamentöse Therapieoption dar (13).</p> <p>Zur Behandlung der HoFH sind neue Wirkmechanismen, die nicht von der Funktionalität des LDL-Rezeptors abhängen, erforderlich, um eine adäquate Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels zu erreichen. Alle aktuellen Leitlinien der EAS, DGfN und IAS zur Behandlung der HoFH beinhalten daher bereits Evinacumab als medikamentöse Therapieoption zusätzlich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie, wenn die angestrebten LDL-C-Zielwerte unter dieser Behandlung allein nicht erreicht werden können (2, 7, 14).</p> <p>Evinacumab wirkt als Inhibitor des Lipidstoffwechsel-regulierenden Proteins Angiopoietin-Like Protein 3 (ANGPTL3) und führt dadurch zu einer vom LDL-Rezeptor unabhängigen Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (2, 5, 15). Mit einer ausreichenden Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels kann neben der Verringerung der erkrankungsbedingten Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse auch die LA als invasives und zeitaufwändiges Verfahren vermieden werden. In der pivotalen Studie R1500-CL-17100 wurde der Anteil der Patienten, welche die EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA nicht erfüllen, 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</p>	

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zeitraum von 48 Wochen so stark gesenkt werden, dass ein bedeutsamer Anteil der pädiatrischen HoFH-Patienten den aktuell von der EAS empfohlenen LDL-C-Zielwert erreicht. So wies zur Baseline der Studie trotz einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie keiner der Patienten einen LDL-C-Wert im Zielbereich auf, sodass für alle Patienten der Studie eine LA indiziert war. Bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Evinacumab war der Anteil an Patienten, die einen LDL-C-Wert < 115 mg/dl erreichten und somit laut EAS keine Apherese benötigten, mit 70 % statistisch signifikant größer als zur Baseline ($p < 0,0001$). Nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab lagen die LDL-C-Werte von 60 % der Patienten im Zielbereich (95 %-KI [36,1; 80,9], $n = 12/20$, $p < 0,0001$) und in Woche 48 wiesen 37,5 % der Patienten (95 %-KI [15,2; 64,6], $n = 6/16$, $p = 0,0041$) einen LDL-C-Wert < 115 mg/dl auf (16).</p> <p>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 erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird. Diese Ergebnisse werden auch von den bei 6/20 Patienten (30,0 %) während des Studienteils C vorgenommenen Änderungen der LA-Frequenz unterstützt. So wurde unter Behandlung mit Evinacumab die LA-Frequenz am häufigsten von wöchentlich auf zweiwöchentlich reduziert (4/20 Patienten, 20,0 %). Bei 2/20 Patienten (10,0 %) wurde die LA-Frequenz von zweiwöchentlich zu alle vier Wochen reduziert. Bei</p>	

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit sogar von wöchentlich auf alle vier Wochen reduziert. Lediglich bei 1/20 Patienten (5,0 %) wurde die LA-Häufigkeit von zweiwöchentlich zu wöchentlich geändert (16).</p> <p>Damit deckt Evinacumab erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten zur Erreichung der Therapieziele und Vermeidung von LA bei pädiatrischen Patienten mit HoFH.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I: Nutzenbewertung		
18, 10	<p>Anmerkung:</p> <p>In Abschnitt I 2 der Nutzenbewertung vermerkt das IQWiG: <i>„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,</i></p>	<p>Laut Fachinformation soll die Patientin bzw. der Patient bereits vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten, sodass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-resorptionshemmern und Anionenaustauschern vorausgesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wurde vorliegend davon ausgegangen, dass Evinacumab als Zusatztherapie nur für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie indiziert ist, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u. Ä.).</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, durchgeführt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Anpassung der für die Nutzenbewertung von Evinacumab relevanten Patientenpopulation und damit die Beschränkung der Nutzenbewertung auf Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, ist plausibel.</p> <p>Wie bereits in Modul 3 B des Nutzendossiers beschrieben, sollen HoFH-Patienten gemäß der aktuellen Produktinformation vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten (13). Entsprechend wurde auch die Patientenpopulation der dreiphasigen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 zur Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH bereits zu Studienbeginn mit der maximal tolerierten medikamentösen lipidsenkenden Therapie und je nach Bedarf auch mit LA behandelt (17). Außerdem zeigt die Versorgungsrealität in Deutschland, dass fast alle HoFH-Patienten eine LA benötigen und damit der Patientenpopulation, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung</p>	<p>Kann mit einer maximal tolerierten konventionellen lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellen laut Leitlinienempfehlung Evolocumab und/oder die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie, die nächsten Optionen der Therapieeskalation dar.</p> <p>Mit Evolocumab liegt ein Wirkstoff zur Behandlung jener Personen vor, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft wurden. Für Evolocumab hat der G-BA für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 Jahren (Beschluss vom 16. Juni 2022) keinen Zusatznutzen festgestellt. Der Wirkstoff hat jedoch Eingang in die Empfehlungen relevanter Leitlinien gefunden. Vor dem Hintergrund, dass neben der LDL-Apherese auch eine pharmakologische Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung steht, wird Evolocumab für Patientinnen und Patienten (ab 10 Jahren) in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Demzufolge wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, Evolocumab</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgeschöpft worden sind, angehören. So verdeutlicht die Zahl von 114 Anträgen (16 Erstanträge und 98 Folgeanträge) für eine LA bei HoFH, die dem Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Berichtsjahr 2022 zu entnehmen ist, dass für den Großteil der HoFH-Patienten eine LA erforderlich ist (18).</p> <p>Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab auch aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p>	<p>(ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) oder Evolocumab (ab 10 Jahren) und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung vor Studieneinschluss noch nicht ausgeschöpft worden sind, entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
19, 9	<p>Anmerkung: In Teil I der Nutzenbewertung schreibt das IQWiG:</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„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.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studie R1500-CL-17100 ist eine dreiteilige, einarmige Open-Label-Studie der Phase 1b/3 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten mit HoFH. Die maximale Wirksamkeit von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie hinsichtlich der LDL-C-Reduktion bei Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH war innerhalb der 48-wöchigen Studie bereits nach 8 Wochen erreicht (16). Zudem handelt es sich bei der HoFH um eine chronische Erkrankung. Für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zur Behandlung chronischer Erkrankungen werden üblicherweise Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen (19, 20).</p> <p>Daher ist aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen angemessen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen</p>	<p>denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, zieht der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-17100 heran.</p> <p>Die einarmige Studie R1500-CL-17100 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendung bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren bis 11 Jahren mit HoFH zu bewerten.	
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie		
38, 23	<p>Anmerkung:</p> <p>In Teil II zur Nutzenbewertung schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Die vom pU berechnete Prävalenz ist mit Unsicherheit behaftet. [...] 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.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die in Modul 3 B des Nutzendossiers beschriebene Berechnung der Anzahl der HoFH-Patientinnen und -Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren erfolgte unter der Annahme, dass die HoFH als eine</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die Patientenzahlen aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genetisch bedingte Feststoffwechselstörung, welche von Geburt an vorliegt, über alle Altersgruppen hinweg gleichmäßig auftritt.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG, dass für Kinder eine höhere Prävalenzrate anzunehmen ist als für die Gesamtbevölkerung (21) erscheint vor dem Hintergrund der durch die HoFH verringerten Lebenserwartung plausibel.</p> <p>Wie bereits in Modul 3 B des Nutzendossiers beschrieben, gibt es erst seit Beginn der 1990er- respektive 2000er-Jahre in Form einer Statintherapie sowie der Behandlung mit Ezetimib effektive Behandlungsmaßnahmen zur Lipidsenkung. Vor der Einführung von Statinen und Ezetimib konnten Behandler HoFH-Patienten lediglich zu Ernährungsinterventionen in Kombination mit minimal wirksamen lipidsenkenden Medikamenten raten, welche eine sehr begrenzte Wirkung auf den LDL-C-Spiegel hatten (1, 22).</p> <p>Unter Berücksichtigung der verringerten Lebenserwartung von HoFH-Patienten sowie den erst seit den 1900er- und 2000er-Jahren verfügbaren effektiven medikamentösen Therapieoptionen ist anzunehmen, dass 5-11-jährige HoFH-Patienten in der Gesamtpopulation der HoFH-Patienten in Deutschland überrepräsentiert sind.</p>	

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
40, 28	<p>Anmerkung:</p> <p>In Teil II zur Nutzenbewertung schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„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].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Behandlungsfrequenz (Anzahl der Apheresesitzungen pro Woche bzw. pro Monat) richtet sich nach den angestrebten mittleren LDL-C-Werten, wobei sich die mittlere LDL-C-Konzentration an den aktuellen LDL-C-Zielwerten orientieren sollte. Dabei entscheidet der behandelnde Arzt patientenindividuell über</p>	<p>Bei Patient:innen mit HoFH, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind, stellt die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, eine Option dar. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. In den Leitlinien^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}⁹ wird eine Behandlungsfrequenz von wöchentlich bis alle zwei Wochen empfohlen. Auch aus den Unterlagen der Studie ELIPSE-HoFH geht hervor, dass etwa 35 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine LDL-Apherese mit einer Behandlungsfrequenz alle 7 bzw. alle 14 Tage erhielten. In den vorliegenden Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Evinacumab wurde eine Spanne der Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese abgebildet. Höhere oder niedrigere Behandlungsfrequenzen sind in Einzelfällen möglich, bilden jedoch nicht den Regelfall ab.</p>

9 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (2019) <https://air.unimi.it/retrieve/dfa8b9a1-0b7d-748b-e053-3a05fe0a3a96/European%20Heart%20Journal%202020%2041%20111.pdf>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Festsetzung des Behandlungsintervalls (23, 24). Bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die LA in der Regel einmal pro Woche (7, 25).</p> <p>Bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen, die für die HoFH charakteristisch sind, werden jedoch kürzere Behandlungsintervalle bzw. häufigere LA-Behandlungen in Betracht gezogen (7, 8, 25). Dies legt auch eine retrospektive Beobachtungsstudie an zehn spezialisierten nephrologischen Zentren in ganz Deutschland nahe, in der die Wirksamkeit einer multimodalen lipidsenkenden Therapie bestehend aus Lebensstilinterventionen, medikamentöser Behandlung und LA bei 17 pädiatrischen HoFH-Patienten unter chronischer LA untersucht wurde (26). Die Häufigkeit der LA-Behandlung bei pädiatrischen HoFH-Patienten lag in der Studie mehrheitlich bei einer Frequenz zwischen einmal pro Woche (11/17 Patienten (64,7 %)) und zweimal pro Woche (5/17 Patienten (29,4 %)). Nur bei 1/17 Patienten (5,8 %) erfolgte die LA einmal alle zwei Wochen. Es zeigte sich, dass eine LA-Häufigkeit von zweimal pro Woche eine effizientere Senkung des mittleren LDL-C zur Folge hatte. Die reguläre Häufigkeit der LA-Behandlungen bei pädiatrischen HoFH-Patienten in Deutschland, um leitlinienkonforme LDL-C-Zielwerte zu erreichen, liegt daher zwischen einmal und zweimal pro Woche (7, 8, 23-26).</p>	

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
42, 7	<p>Anmerkung:</p> <p>In Teil II zur Nutzenbewertung schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ultragenyx Germany GmbH berechnet die Obergrenze für den Verbrauch sowie die entstehenden Jahrestherapiekosten einer Behandlung mit Evinacumab basierend auf den Angaben des Statistischen Bundesamts für alle Altersgruppen für das Jahr 2017 neu (27). Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Gewichts von 11-Jährigen von 42,1 kg liegt der Verbrauch bei 12 bis 13 Behandlungen mit Evinacumab pro Jahr bei 21,97 bis 23,80 Durchstechflaschen. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten liegt somit zwischen 178.969,64 Euro und 193.883,78 Euro (28).</p>	<p>Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosierung von Evinacumab für Kinder im Alter ab 5 Jahren 15 mg/kg KG (alle vier Wochen) und es ergeben sich damit 13 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.</p> <p>Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus¹⁰ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines 5-jährigen Kindes: 20,8 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines 10-jährigen Kindes: 37,6 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines 11-jährigen Kindes: 42,1 kg).</p> <p>Damit ergibt sich für 11-jährige Kinder folgender Verbrauch und Jahrestherapiekosten (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2024):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 mg x 42,1 kg KG = 631,5 mg Evinacumab pro Patientin bzw. Patient pro Behandlungstag (entspricht 2 x 345 mg Evinacumab) • Bei 13 Behandlungen pro Jahr ergeben sich: 26 x 345 mg Evinacumab

¹⁰ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, ab 1 Jahr bzw. 2021, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Kosten für ein Infusionslösungskonzentrat von Evinacumab à 345 mg sind: 8 098,32 € • Es ergibt sich folgende Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Evinacumab (26 x 8 098,32 €): 210 556,32€
42, 17	<p>Anmerkung:</p> <p>In Abschnitt II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ultragenyx Germany GmbH berechnet die entstehenden Jahrestherapiekosten für das wirtschaftlichere Präparat in Form einer größeren Packungsgröße erneut.</p> <p>Bei einer kontinuierlichen Behandlung mit Evolocumab alle vier bis alle zwei Wochen sind bei der Verwendung des automatischen</p>	<p>Für Evolocumab ergeben sich Jahrestherapiekosten i.H.v. 5 336,44 € - 11 606,76 € (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2024).</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Minidosierers à 420 mg Wirkstärke (PZN: 12397132) pro Patient ab einem Alter von 10 Jahren pro Jahr 13,0 bzw. 26,1 Dosen mit insgesamt 5.460 mg bzw. 10.962 mg erforderlich (1). Dies entspricht einem Verbrauch von 4,33 bis 8,70 Packungen pro Jahr zu einem Preis von 1.334,11 Euro pro Packung nach Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers und des Pflichtrabatts der Apotheke. Die für Evolocumab entstehenden Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung des jährlichen Verbrauchs und des Packungspreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte belaufen sich somit auf 5.781,15 Euro bis 11.606,78 Euro (28).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Ultragenyx Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ultragenyx Germany GmbH, Evinacumab (Evkeeza®), Modul 3B, Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1028. 2024.
2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023.
3. European Medicines Agency. Repatha® EPAR-Produktinformation, Stand: 28.04.2023.
4. European Medicines Agency. Lojuxta® EPAR-Produktinformation, Stand: 06.11.2023.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
6. Warden BA, Duell PB. Evinacumab for treatment of familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(8):739-51.
7. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2023.
8. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), Stand: 05.08.2022.
10. Lui DTW, Lee ACH, Tan KCB. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *J Endocr Soc*. 2021;5(1):bvaa122.
11. Vogt A. Hypercholesterinämie-Wie erreiche ich ein LDL< 55 mg/dl? *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2020;162(3):36-42.
12. Vogt A, Weingärtner O. Therapieempfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen: Die neue Leitlinie von 2019. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2021;146(02):75-84.
13. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.
14. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2023.
15. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):711-20.
16. Ultragenyx Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ultragenyx Germany GmbH, Evinacumab (Evkeeza®), Modul 4B, Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1028. 2024.
17. Regeneron Pharmaceuticals I. R1500-CL-17100 FINAL CLINICAL STUDY REPORT - A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2023.

18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsbericht (Berichtsjahr 2022). 2023.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 833 Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 30.10.2019.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 928 Riociguat (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 10.06.2020.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1763 Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Kinder 5 bis 11 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 08.04.2024.
22. Stoekenbroek RM, Kees Hovingh G, Kastelein JJP. Homozygous familial hypercholesterolaemia: light at the end of the tunnel. Eur Heart J. 2018;39(14):1169-71.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). TrG zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
25. Schettler V. Persönliche Korrespondenz mit Prof. Dr. Schettler zu Apherese-Folgeanträgen. 2023.
26. Klaus G, Taylan C, Buscher R, Schmitt CP, Pape L, Oh J, 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):1199-208.
27. Statistisches Bundesamt (Destatis). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Stand: 23.10.2022. 2017.
28. Ultragenyx Germany GmbH. Daten und Berechnungen für den Verbrauch und die Kosten der Therapien für die GKV (5-11 Jahre). 2024.

5.2 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	06. Mai 2024
Stellungnahme zu	Evinacumab / Evkeeza®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten</p> <p>Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) zeigen zumeist schon im Kindesalter Symptome der Erkrankung. Im Gegensatz zur heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH), bei der die LDL-C-Rezeptorfunktion noch teilweise erhalten ist, fehlt diese bei Patientinnen und Patienten mit HoFH nahezu vollständig. Infolgedessen können bei der HoFH LDL-C-Werte von 400 mg/dl bis über 1.000 mg/dl auftreten (10 mmol/l bis > 25 mmol/l) (1, 2).</p> <p>Dementsprechend ist auch ein früh- bzw. rechtzeitiger Therapiebeginn zur Reduktion der pathologisch erhöhten LDL-C-Werte, unabhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten, von höchster Relevanz. Denn pathologisch erhöhte LDL-C-Werte führen über längere Expositionszeiträume zu einer fortschreitenden Atherosklerose, welche die Hauptursache für vaskuläre Erkrankungen ist und mit einem stark erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (beispielsweise Myokardinfarkt [MI] oder ischämischer Schlaganfall [IS]) einhergeht.</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten mit HoFH erreichen die für das Entstehen einer koronaren Herzkrankheit maßgebliche kumulative LDL-C-Exposition von etwa 6.200 mg/dl (160 mmol/l) erheblich früher als Patientinnen und Patienten mit HeFH oder mit einer nicht-familiären Form. Während bei einer HeFH dieser Schwellenwert mit ungefähr 35 Jahren erreicht wird und bei nicht-familiärer Hypercholesterinämie mit durchschnittlich 55 Jahren, so ist dies bei Patientinnen und Patienten mit HoFH aufgrund der von Geburt an erhöhten LDL-C-Plasmaspiegel bereits im Kindesalter, mit etwa 12,5 Jahren, der Fall (2-6).</p> <p>Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit HoFH ist somit ebenfalls die frühe und größtmögliche Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion über die Lebenszeit das primäre und patientenrelevante Therapieziel und grundsätzlich für Nutzenbewertungen heranzuziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	<p>Stellungnahme zum Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</p> <p>Der G-BA benennt als sogenannte mögliche „Kombinationstherapie“ Evolocumab bei Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren, für die zur Bewertung stehende Patientenpopulation von Evinacumab:</p> <p><i>Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA bezieht sich in seiner Argumentation auf die arzneimittelrechtliche Zulassung.</p>	<p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jedoch ist die spezifische „Kombinationstherapie“ von Evinacumab mit Evolocumab aus arzneimittelrechtlicher Sicht nicht zugelassen (7, 8). Gleichzeitig liegt für die benannte „Kombinationstherapie“ mit Evolocumab keine Zusatznutzenbewertungen vor, da diese für Off-Label Kombinationen nicht durchgeführt werden. Auch aus medizinischer Sicht ist die Ausweisung als Kombination aufgrund der fehlenden Datenlage weder sinnvoll noch adäquat. Das Vorgehen ist daher weder zulassungskonform noch rechtlich haltbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus den genannten Gründen ist Evolocumab kein möglicher Kombinationspartner für Evinacumab.</p> <p>Evolocumab (Repatha®) muss daher aus den vom G-BA benannten Kombinationstherapien entfernt werden.</p>	<p>Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. 2020. ESC/EAS Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien, Version 2019. URL: https://www.lipid-liga.de/wp-content/uploads/2020_pocket_leitlinie_dyslipidaemie.pdf [Abgerufen am: 02.05.2024]
2. Schmidt N, Klose G, Schatz U , et al. 2020. Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland. Aktuelle Kardiologie. 9: 363-9. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1200-1404>
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE , et al. 2013. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 34(45): 3478-90. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh273>
4. Koletzko B, Ullrich K, Becker M, Schwandt P 1996. Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Deutsches Ärzteblatt. 93(11): 65.
5. Dietrich S, Miklautsch M, Widhalm K 2009. Familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschrift Kinderheilkunde. 157: 467-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00112-008-1877-6>
6. Schöb M, Müller P, Gerth Y , et al. 2018. Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie. Praxis. 107(24): 1345-53. <http://dx.doi.org/10.1024/1661-8157/a003134>
7. European Medicines Agency (EMA) 2024. Evkeeza evinacumab. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evkeeza> [Abgerufen am: 02.05.2024]
8. European Medicines Agency (EMA) 2023. Repatha evolocumab. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha> [Abgerufen am: 02.05.2024]

5.3 Stellungnahme: Chiesi GmbH

Datum	6. Mai 2024
Stellungnahme zu	Evinacumab (Evkeeza)
Stellungnahme von	<i>Chiesi GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evinacumab zur Behandlung von Kindern von 5 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). Evinacumab wird als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C) angewendet.</p> <p>Die Amryt Pharmaceuticals DAC (im Weiteren: Amryt) ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Lojuxta mit dem Wirkstoff Lomitapid. Lojuxta ist „begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt“ [1]. Gegenwärtig läuft ein <i>Paediatric Investigation Plan</i> für Lomitapid, in dem die Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid bei pädiatrischen Patient*innen im Alter von 5 bis 18 Jahren untersucht wird [2]. Durch die Übernahme von Amryt ist die Chiesi GmbH (im Weiteren: Chiesi) von der Nutzenbewertung zu Evinacumab unmittelbar betroffen und nimmt wie folgt dazu Stellung.</p>	
<p>Gerade bei seltenen Erkrankungen werden verschiedene Therapieoptionen benötigt, um die Versorgungssicherheit zu gewährleisten</p> <p>Insbesondere bei seltenen, chronischen Erkrankungen werden verschiedene Therapiemöglichkeiten benötigt, um die Patient*innen langfristig adäquat zu therapieren und ihre Lebensqualität zu erhalten. HoFH ist eine sehr seltene Erkrankung; laut IQWiG-Nutzenbewertung zu</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels Evkeeza mit dem Wirkstoff Evinacumab. Evkeeza wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evinacumab handelt es sich nur um ca. 5–6 Patient*innen im Alter von 5 bis 11 Jahren in Deutschland.</p> <p>HoFH wird durch eine Genmutation verursacht und führt schon bei der Geburt zu erhöhten LDL-C-Werten. Aufgrund der extrem hohen LDL-C-Werte besteht bei HoFH-Patient*innen ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Das Therapieziel ist daher eine möglichst effiziente Lipidsenkung, wobei dabei diverse Patientencharakteristika (z. B. Alter, Verträglichkeit der Therapieoptionen, LDL-Rezeptor-Restfunktion und LDL-C-Wert) berücksichtigt werden müssen [3]. So setzt die Wirksamkeit der Mehrzahl der HoFH-Therapien (Statine, Ezetimib und PCSK9-Hemmer) eine LDL-Rezeptor-Restfunktion voraus. Bei einem Teil der HoFH-Patient*innen ist allerdings keine ausreichende LDL-Rezeptor-Restfunktion vorhanden, was zu einer nur eingeschränkten LDL-C-Reduktion mittels dieser Therapien bei diesen Patient*innen führt [4, 5].</p> <p>Bisher war lediglich die LDL-Apherese als eine LDL-Rezeptor-unabhängige, allerdings invasive Therapieoption für die Patient*innen verfügbar. Sie ist bei regelmäßiger Anwendung ab dem Kindesalter mit Herausforderungen, wie beispielsweise einem permanenten Venenzugang und der Verfügbarkeit entsprechender Apherese-Zentren in räumlicher Nähe zum Wohnort verbunden.</p> <p>Zusammenfassend kann eine ausreichende Therapie der HoFH-Patient*innen nur dann gewährleistet werden, wenn unterschiedliche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, die je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit ggf. auch in Kombination miteinander eingesetzt werden. Dabei ist gemäß aktueller Leitlinie die größtmögliche Reduktion der LDL-C-Werte das vorrangige Therapieziel [3].</p>	<p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, lautet: Evolocumab (ab 10 Jahren) <i>oder</i> LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <i>oder</i> Evolocumab (ab 10 Jahren) und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Evinacumab die einarmige Studie R1500-CL-17100 vor. Die Studie ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass der Therapiepluralismus insbesondere in Zeiten von Lieferengpässen zunehmend an Bedeutung gewinnt, um die Patientenversorgung auch bei seltenen Erkrankungen sicherzustellen. Aufgrund der massiven kardiovaskulären Konsequenzen einer unzureichenden lipidsenkenden Therapie bei HoFH ist die Zulassung neuer, LDL-Rezeptor-unabhängiger Therapieoptionen essenziell für die betroffenen Patient*innen.</p>	
<p>Mehr Transparenz für die mündlichen Anhörung</p> <p>Im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren dürfen gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 VerfO des G-BA die stellungnahmeberechtigten Parteien an der mündlichen Anhörung des jeweiligen Verfahrens teilnehmen.</p> <p>Die mündliche Anhörung dient vor allem dazu, Aspekte der Nutzenbewertung vorzutragen und zu diskutieren. Da die mündliche Anhörung auch in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung miteinfließt, sollten aus Transparenzgründen alle Teilnehmer*innen die eingereichten Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Damit würde gewährleistet werden, dass alle Teilnehmer*innen der mündlichen Anhörung die Möglichkeit erhalten, zu sämtlichen adressierten Gesichtspunkten des Nutzenbewertungsverfahrens Stellungnahmen zu können.</p> <p>Deshalb sollten die im Vorweg beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren den Teilnehmer*innen der Anhörung zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Amryt Pharmaceuticals DAC Lojuxta 5 mg/10 mg/20 mg/30 mg/40 mg/60 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 02.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
2. European Medicines Agency (EMA) EMA decision of 19 September 2022 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for lomitapide (Lojuxta); Procedure No. EMEA-001124-PIP01-10-M05. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0362-2022-ema-decision-19-september-2022-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-lomitapide-lojuxta-emea-001124-pip01-10-m05_en.pdf.
3. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al (2023) 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 44:2277–2291
4. European Medicines Agency (EMA) European Public Assessment Report (EPAR) Lojuxta; Procedure No. EMEA/H/C/002578/0000. [Zugriff: 02.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lojuxta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA) European Public Assessment Report (EPAR) Evkeeza; Procedure No. EMEA/H/C/005449/0000. [Zugriff: 02.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evkeeza-h-c-5449-0000-epar-assessment-report_en.pdf.

5.4 Stellungnahme: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	<< 06.05.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Evinacumab/Evkeeza® >>
Stellungnahme von	<< <i>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH vertreibt mit Bempedoinsäure (NILEMDO®) und der Wirkstoffkombination Bempedoinsäure/Ezetimib (NUSTENDI®) seit November 2020 das erste Arzneimittel der neuen Wirkstoffklasse der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase Hemmer (ACL-Hemmer) im Anwendungsgebiet Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie.</p> <p>Als Wettbewerber ist Daiichi Sankyo Deutschland GmbH ein betroffenes pharmazeutisches Unternehmen und damit Stellungnahme berechtigt i.S.d. § 92 Abs. 3a SGB V.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Abschnitt „II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU“ der Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1027) bewertet das IQWiG die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Einerseits stimmt Daiichi Sankyo zu, dass die vom pU abgeleitete Anzahl der GKV-Patientinnen und GKV-Patienten in der Altersgruppe ab 12 Jahre mit Unsicherheit behaftet ist. Andererseits hat der pU aus Sicht von Daiichi Sankyo die Anzahl der GKV-Patientinnen und GKV-Patienten vor dem Hintergrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Versorgungsdaten für die Altersgruppe ab 12 Jahre bestmöglich hergeleitet.¹¹</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die Patientenzahlen aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage mit Unsicherheiten behaftet.</p>

¹¹ Harms LM, Schley K, Buncke J, Genet A, Leverkus F, Kisser A (2021). Relevanz der Patientenzahlen im AMNOG-Verfahren – Perspektive der Industrie. Verfügbar unter URL: <https://dggoe.de/konferenzen/2021/programm/7/sitzung/28>, abgerufen am 03.04.2024.

Literaturverzeichnis

¹ Harms LM, Schley K, Buncke J, Genet A, Leverkus F, Kisser A (2021). Relevanz der Patientenzahlen im AMNOG-Verfahren – Perspektive der Industrie. Verfügbar unter URL: <https://dggoe.de/konferenzen/2021/programm/7/sitzung/28>, abgerufen am 03.04.2024.

5.5 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	30. April 2024
Stellungnahme zu	Evinacumab / Evkeeza (Verfahren D-1027 sowie D-1028)
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>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) bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).</p> <p>Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine angeborene Fettstoffwechselstörung. Kennzeichnend ist eine von Geburt an ausgeprägte Erhöhung des LDL-Cholesterins verbunden mit einem teilweise deutlich erhöhten Risiko für Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Familiäre Hypercholesterinämie kann heterozygot (HeFH) oder homozygot (HoFH) sein, davon abhängig treten Herz-Kreislaufkrankheiten im jüngeren Erwachsenenalter und sogar bereits bei Kindern auf.</p> <p>Die Behandlung umfasst LDL-C-senkenden Wirkstoffe und die Lipoprotein-Apherese. Bisherige Therapieansätze tragen zur Verzögerung von atherosklerotischen Veränderungen bei, können diese aber nicht verhindern.</p> <p>Aufgrund der lebensbedrohlichen Risiken einer HoFH besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Therapieansätzen. Dies gilt insbesondere auch für Kinder, für die bestehende Therapieansätze teilweise nicht zugelassen sind.</p> <p>Evinacumab ist ein monoklonarer Antikörper gegen ANGPTL3. ANGPTL3 hemmt die Funktion der Lipoprotein-Lipase und der endothelialen Lipase im Plasma.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom pU vorgelegten Daten belegen für Evinacumab eine signifikante Senkung von LDL-Cholesterin und damit einhergehend eine deutliche Senkung des Risikos für lebensbedrohliche kardiovaskuläre Ereignisse bei insgesamt guter Verträglichkeit.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Evinacumab die einarmige Studie R1500-CL-17100 vor. Die Studie ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>
<p><u>Studiendauer als ausreichend anerkennen</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt in der Dossierbewertung eine zu kurze vergleichende Studiendauer von 24 Wochen aus. Für die Ableitung des Zusatznutzens könnten nur Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen werden.</p> <p>Dies weicht von den Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ab, der eine Mindestdauer von 24 Wochen festlegt.</p> <p>Im Rahmen der Studie ELIPSE-HoFH wurde die maßgebliche LDL-C-Reduktion als vorrangiges Ziel in der Behandlung der HoFH, bereits nach acht Wochen innerhalb der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erreicht. Auswertungen der offenen Behandlungsphase bestätigen die Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab auch über 48 Wochen.</p> <p>Daher wird die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase von 24 Wochen als angemessen erachtet, so dass die Studie im Rahme der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>Die Studie ELIPSE-HoFH ist nicht Teil der Nutzenbewertung des hier zu betrachteten Anwendungsgebietes (Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie).</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorbehandlung als ausreichend anerkennen</u></p> <p>In der Dossierbewertung beschreibt das IQWiG die Unklarheit, ob für einen relevanten Anteil der Studienpopulation tatsächlich die medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung in der Vorbehandlung ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Wie bereits vom pU in Modul 3 A des Nutzendossiers beschrieben, wurden zu Beginn der Studie ELIPSE-HoFH alle Teilnehmer so weit wie möglich auf eine maximale Therapie mit Statin, Ezetimib und/oder PCSK9-Inhibitoren eingestellt. Die durchschnittliche Zeit seit der Diagnose HoFH bei Studienbeginn betrug dabei für die Teilnehmer 9,3 Jahre.</p> <p>Vor diesem Hintergrund kann davon ausgegangen werden, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten eine optimierte Behandlungssituation unter Berücksichtigung der bis dato zur Verfügung stehenden Alternativen vorgelegen hat.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine Zulassungsstudie in einer so seltener Indikation nur international durchführbar ist. Daher kam in unterschiedlichen Studienzentren eine unterschiedliche lipidsenkende Therapie zum Einsatz, je nach Verfügbarkeit im jeweiligen Land. Dies erklärt, dass nicht alle Patienten mit Apherese behandelt wurden. Der pU hat diesem Umstand durch Subgruppenanalysen Rechnung getragen, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestätigen.</p>	<p>Die Studie ELIPSE-HoFH ist nicht Teil der Nutzenbewertung des hier zu betrachteten Anwendungsgebietes (Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie).</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM), Cascade Screening and Registry for High Cholesterol (CareHigh), D-A-CH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Datum	02. Mai 2024
Stellungnahme zu	Evinacumab, homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ab 12 Jahren (D-1027) Evinacumab, homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Kinder von 5-11 Jahren (D-1028)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Klaus Parhofer, Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM), Prof. Dr. med. Winfried März, Cascade Screening and Registry for High Cholesterol (CareHigh), Prof. Dr. med. Gerald Klose, Dr. med. Ulrike Schatz, Prof. Dr. med. I. Gouni-Berthold, D-A-CH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., Hon. Prof. Dr. med. M. Merkel, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Dr. med. Anja Vogt, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Dr. med. Christina Taylan, Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Prof. Dr. med. Volker J. J. Schettler, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

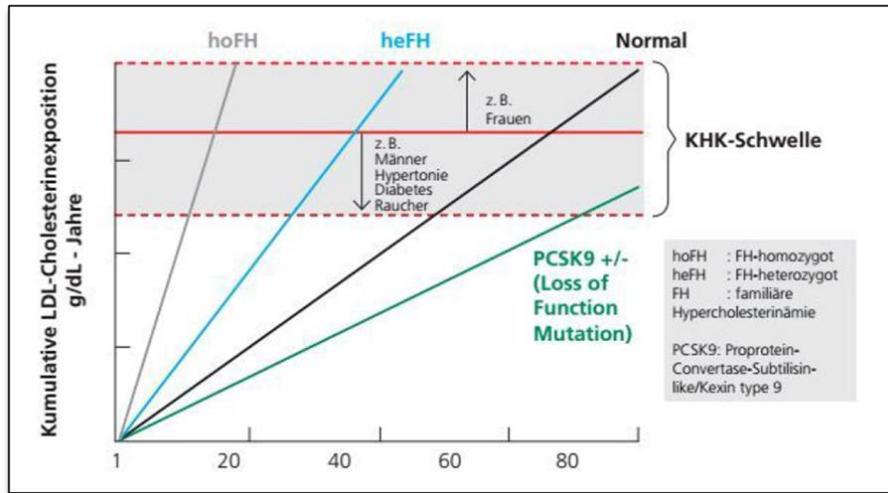
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Medizinischer Standard homozygote Familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</p> <p>Die Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine angeborene Fettstoffwechselstörung. Kennzeichen sind ausgeprägte LDL-Cholesterin (LDL-C) - Erhöhung von Geburt an und das damit verbundene teilweise extrem erhöhte Risiko für Atherosklerose (ASCVD) und kardiovaskuläre Manifestationen (1,2). An erster Stelle stehen hierbei die koronare Herzkrankheit (KHK) mit der Gefahr des Auftretens eines Herzinfarktes bereits im Kindesalter und die Aortenklappenstenose.</p> <p>In Abhängigkeit von der Manifestationsform der FH als heterozygot (HeFH) oder homozygot (HoFH) ist das Auftreten von Herz-Kreislaufkrankheiten im jüngeren Erwachsenenalter beziehungsweise sogar schon im Kindesalter charakteristisch. Abb. 1 verdeutlicht die Beziehung der jeweiligen kumulativen LDL-Cholesterin-Exposition mit dem Manifestationsalter für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit.</p> <p>Abb.1 Bedeutung der Familiären Hypercholesterinämie (FH) für die Beziehung zwischen kumulativer LDL-Cholesterin-Exposition, ausgedrückt als g/Jahr, und klinischer KHK- Schwelle (nach 3).</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)



Zum medizinischen Vorgehen bei HoFH liegt ein detailliertes Konsensus Statement der European Atherosclerosis Society (EAS) vor (4). Es gibt den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu Pathophysiologie, Diagnose, Therapie und Screening der HoFH wieder. Wesentliche Erkenntnisse sind in einem graphical abstract zusammengefasst (Abb. 2).

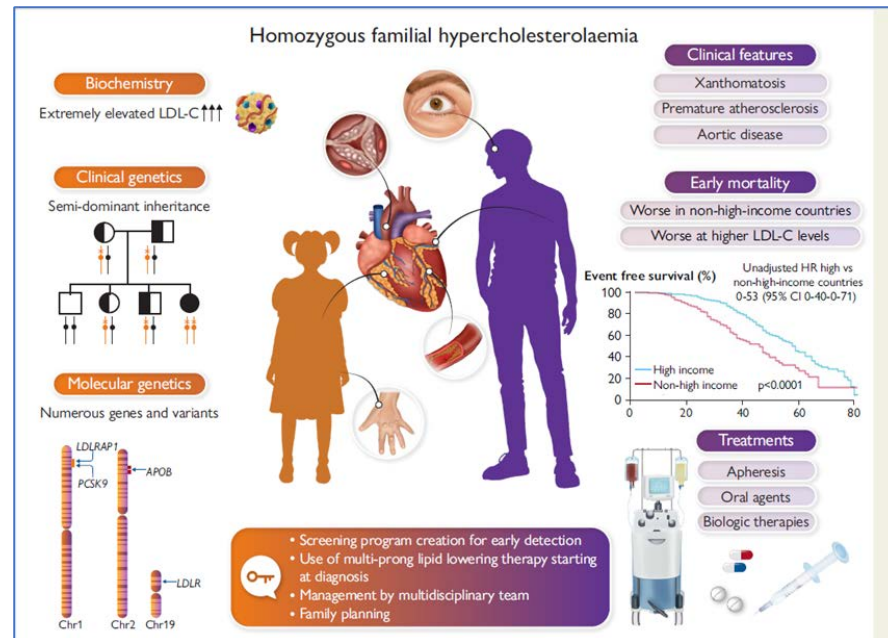
Abb. 2: Abstract zum Konsensus Statement homozygote familiäre Hypercholesterinämie der EAS (4)

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

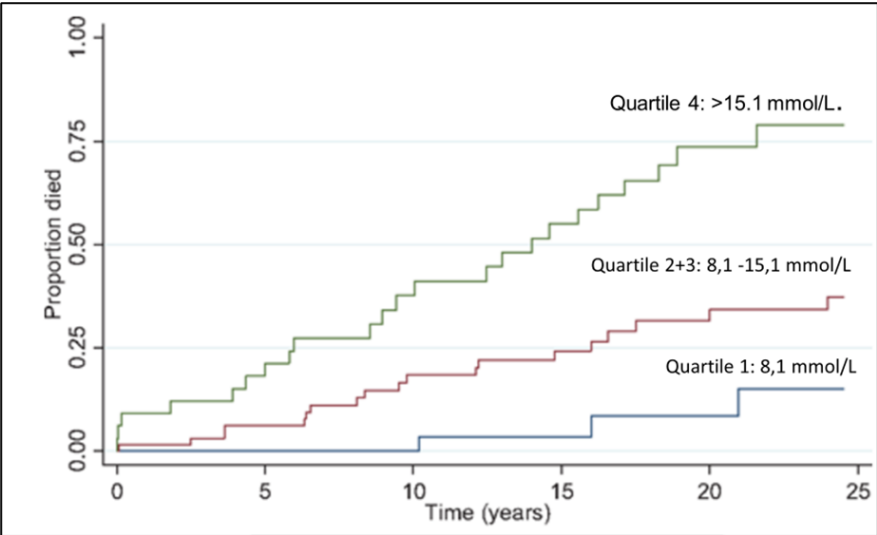


Die HoFH ist durch Bi-allel auftretende pathogene Varianten des LDL-Rezeptor (LDL-R) -, Apoprotein B-, PCSK9 – oder sehr selten des LDLRAP1-Gens gekennzeichnet. Mutationen des LDL-R-Gens sind mit > 80% die Hauptursache einer FH.

Die Prävalenz der HoFH liegt in Deutschland zwischen 1:300.000 und 1: 1.000.000.

Die wesentlichen klinischen Charakteristika der HoFH sind unbehandelt ein LDL – C > 400 mg/dl/ > 10 mmol/ l, das Auftreten von Xanthomen,

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>Aortenklappenstenosen und einer koronaren Herzkrankheit – inadäquat behandelt bereits im Kindesalter.</p> <p>Die Prognose der HoFH hängt vom Ausmaß der erreichbaren LDL-C-Senkung ab (Abb. 3).</p> <p>Abb.3.: Beziehung der Gesamtmortalität bei HoFH zu Quartilen erreichter LDL-C-Senkung (5)</p>  <table border="1"><caption>Approximate data from Abb. 3 survival plot</caption><thead><tr><th>Time (years)</th><th>Quartile 4 (>15.1 mmol/L)</th><th>Quartile 2+3 (8.1-15.1 mmol/L)</th><th>Quartile 1 (8.1 mmol/L)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr><tr><td>5</td><td>0.15</td><td>0.05</td><td>0.00</td></tr><tr><td>10</td><td>0.35</td><td>0.15</td><td>0.00</td></tr><tr><td>15</td><td>0.55</td><td>0.25</td><td>0.05</td></tr><tr><td>20</td><td>0.70</td><td>0.30</td><td>0.10</td></tr><tr><td>25</td><td>0.75</td><td>0.35</td><td>0.15</td></tr></tbody></table> <p>Entsprechend sind als LDL-C- Behandlungsziele für die HoFH bei Kindern < 115 mg/dl / < 3 mmol/l und bei Erwachsenen je nach Vorliegen klinischer Atherosklerose-Manifestationen < 70 mg/dl / < 1,8 mmol/ l oder < 55 mg/dl / < 1,4 mmol/ l vorgegeben (6).</p> <p>Die Behandlung umfasst einen bedarfsgerechten Einsatz aller zugelassenen LDL-C-senkenden Wirkstoffe (Statine, Ezetimib,</p>	Time (years)	Quartile 4 (>15.1 mmol/L)	Quartile 2+3 (8.1-15.1 mmol/L)	Quartile 1 (8.1 mmol/L)	0	0.00	0.00	0.00	5	0.15	0.05	0.00	10	0.35	0.15	0.00	15	0.55	0.25	0.05	20	0.70	0.30	0.10	25	0.75	0.35	0.15	
Time (years)	Quartile 4 (>15.1 mmol/L)	Quartile 2+3 (8.1-15.1 mmol/L)	Quartile 1 (8.1 mmol/L)																										
0	0.00	0.00	0.00																										
5	0.15	0.05	0.00																										
10	0.35	0.15	0.00																										
15	0.55	0.25	0.05																										
20	0.70	0.30	0.10																										
25	0.75	0.35	0.15																										

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bempedoinsäure, PCSK9-Inhibitoren) und die in Deutschland verfügbare Lipoprotein-Apherese.</p> <p>Die LDL-C-senkende Wirkung der einzelnen therapeutischen Ansätze ist variabel, ermöglicht aber praktisch nie ein Erreichen der LDL-C-Zielwerte (7), da die meisten Ansätze zumindest ein Teilfunktionieren des LDL-Rezeptors voraussetzen.</p> <p>Auch die PCSK9-Hemmer in Verbindung mit einer wöchentlichen Lipoprotein-Apherese wirken meistens nicht ausreichend, um die Zielwerte zu erreichen. Dies gilt nahezu ausnahmslos für die HoFH und absolut bei Mutationen mit komplettem Ausfall der LDL-R-Synthese.</p> <p>In seltenen Fällen führt das zur Indikationsstellung für eine Lebertransplantation, um auf diese Weise wieder einen LDL-R-Stoffwechselweg zu ermöglichen (6).</p> <p>Die bislang möglichen Therapien können im Übrigen nur zu einer Verzögerung, jedoch nicht zu einer Verhinderung ASCVD-bedingter Komplikationen beitragen.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich aus den lebensbedrohlichen Risiken einer HoFH ein ungedeckter medizinischer Bedarf.</p> <p>Bei Kindern ist der geschilderte Bedarf noch größer, da aufgrund der fehlenden Zulassung von Evolocumab für Kinder unter 10 Jahren noch weniger therapeutische Optionen zur Verfügung stehen.</p> <p>2. Stand des Wissens zu Evinacumab</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evinacumab ist ein monoklonarer Antikörper gegen das Angiopoietin-like Protein 3 (ANGPTL3). ANGPTL3 hemmt die Funktion der Lipoprotein-Lipase und der endothelialen Lipase im Plasma. Loss-of-function Mutationen von ANGPTL3 führen zu niedrigen Cholesterin- und Triglycerid-Konzentrationen und sind Ursache der familiären kombinierten Hypolipidämie (8, 16). Patienten mit diesen Veränderungen genießen einen signifikanten Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen (15). Evinacumab scheint die Clearance von ApoB-haltigen Partikeln über einen Mechanismus zu erhöhen, der die Aktivierung der endothelialen Lipase beinhaltet und unabhängig vom LDL-Rezeptor ist (9,10).</p> <p>Evinacumab senkt dementsprechend Triglyceride und LDL-Cholesterin. In einer Phase 3-Studie über 24 Wochen wurde bei 65 Patienten mit HoFH eine 49%ige Senkung des LDL-Cholesterins beobachtet, was alle bislang verfügbaren Cholesterinsenker in dieser Indikation deutlich übertrifft (11). Zum Abbruch der Studie führende Ereignisse wurden nicht berichtet. 28 % der Patienten erreichten einen LDL-C-Wert von <70 mg/dl (< 1,8 mmol/l).</p> <p>Entsprechende Ergebnisse liegen auch bei einem größeren Kollektiv mit refraktärer Hypercholesterinämie vor (12).</p> <p>Evinacumab wird intravenös (15 mg/kg Körpergewicht) über eine Stunde verabreicht und ist sehr gut verträglich.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lipoprotein-Apherese-Frequenz während dieser Zeit war schon deshalb nicht möglich, weil dies eine Aufhebung der Verblindung erfordert hätte – den Prüfarzten waren während der Doppelblind-Phase die LDL-C-Werte der Probanden nicht bekannt. Das vom IQWiG geforderte Vorgehen hätte daher das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht und die Qualität der Evidenz gemindert.</p> <p>Eine einarmige Zulassungsstudie für Kinder ist gerechtfertigt. Die Wirksamkeit von Evinacumab war zum Zeitpunkt der Durchführung bereits bekannt. Vor dem Hintergrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos bei HoFH ist es nicht vertretbar, Kindern eine wirksame Therapie zum Vergleich gegen Placebo vorzuenthalten.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung der Vergleichstherapie ist arbiträr und ist für die Nutzenbewertung einer Substanz, die erstmals überhaupt zu einer zweckmäßigen Therapie beitragen kann, nicht geeignet.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der GBA vorsieht (Evolocumab und/oder Lipoprotein-Apherese), ist nicht angemessen, da Evolocumab und Lipoprotein-Apherese nicht zwei gleichwertige Alternativen darstellen, zwischen denen der Arzt auswählt. Vielmehr ist die potentielle Wirksamkeit vom individuellen Genotyp abhängig; Evolocumab und Lipoprotein-Apherese kommen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beide zur Anwendung, wenn ein Ansprechen auf Evolocumab gegeben ist.</p> <p>Die HoFH geht meist mit so stark erhöhten LDL-C-Werten einher, dass sowohl Evolocumab als auch Lipoprotein-Apherese erforderlich sind. Das Konsensus-Statement der EAS sieht in jedem Fall einen Therapieversuch mit Evolocumab vor, der jedoch bei unzureichendem Ansprechen (<15 % LDL-C-Senkung nach 1-2 Anwendungen) wieder beendet werden soll. Dies gilt paradigmatisch für HoFH Patienten mit LDL-R Null-Null-Variante. Infolgedessen wird bei vielen Patientinnen und Patienten die Lipoprotein-Apherese, jedoch kein Evolocumab angewendet – umgekehrt gibt es jedoch nur wenige Patienten, die mit Evolocumab behandelt werden, jedoch nicht mit Lipoprotein-Apherese.</p> <p>Reduktion der Häufigkeit der Lipoprotein-Apherese durch Evinacumab</p> <p>Laut IQWiG-Nutzenbewertung zeigen die Studienergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Kriterien der European Artherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“, dass in der Studie ELIPSE-HoFH deutlich mehr Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Kriterien für eine Lipoprotein-Apherese erfüllt haben. Gemäß den EAS-Kriterien war zu Woche 24 eine Lipoprotein-Apherese für 79,1 % (Evinacumab-Arm) bzw. 100 % (Placebo-Arm)</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patientinnen und Patienten angezeigt. In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass die Häufigkeit der Lipoprotein-Apherese durch die Behandlung mit Evinacumab reduziert werden kann.</p> <p>Der Zusatznutzen von Evinacumab für Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, ergibt sich aus der Möglichkeit, Evinacumab bereits ab 5 Jahre einsetzen zu können. Evolocumab ist erst ab 10 Jahren zugelassen und zudem weniger wirksam. In ca. 30% aller HoFH Patienten liegt eine LDL-R Null-Null Mutation vor, bei der Evolocumab wirkungslos bleibt. Lipoprotein-Apherese als Monotherapie müsste in sehr hoher Frequenz (2x/Woche) eingesetzt werden, um die extrem hohen LDL-C Werte zu senken. Selbst dann ist nicht bei allen Kindern eine Absenkung in den empfohlenen Bereich <115 mg/dl zu erreichen (13, 14). Der Eingriff in die soziale Entwicklung und Teilhabe der betroffenen Kinder ist durch die sehr intensive, zeitaufwändige Therapie enorm. Zudem ist es invasiv, ein Kind zwei mal wöchentlich punktieren zu müssen. Die notwendige stundenlange Immobilisierung ist einschneidend. Der Einsatz von Evinacumab in dieser Patientengruppe ermöglicht trotz deutlicher Reduktion von Therapiezeit ein Erreichen des empfohlenen LDL-C Zielbereichs von <115 mg/dl / 3mmol/l.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, zieht der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-17100 heran.</p> <p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, lautet: Evolocumab (ab 10 Jahren) <i>oder</i> LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <i>oder</i> Evolocumab (ab 10 Jahren) und LDL-Apherese (als „ultima</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erste klinische Erfahrungen zeigen, dass auch ein Verzicht auf eine geplante Lipoprotein-Apherese durch Gabe von Evinacumab in einigen wenigen Fällen bereits möglich gewesen ist.</p>	<p>ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</p> <p>Die einarmige Studie R1500-CL-17100 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>
	<p>D. Abschließende Bewertung von Evinacumab</p> <p>Zusammenfassend sind die Unterzeichnenden der Meinung, dass Evinacumab erstmals eine effektive und sehr gut verträgliche Therapie der bislang nicht ausreichend zu therapierenden HoFH ist.</p> <p>Aufgrund der Datenlage ist es als gesichert anzusehen, dass durch die erreichte signifikante Senkung von LDL-Cholesterin das sehr hohe Risiko für lebensbedrohliche kardiovaskuläre Ereignisse bei dieser kleinen Patientengruppe signifikant reduziert werden kann.</p> <p>Der pU hat außerdem die langfristige Nachbeobachtung der Patienten in einem Register sicherzustellen.</p> <p>Wir empfehlen den Einsatz von Evinacumab gemäß der Fachinformation bei Patienten mit HoFH, bei denen das Ansprechen auf die bisher verfügbaren Medikamente unzureichend war. Die Ziele sind, einerseits LDL-Cholesterin als kausalen Faktor für ASCVD</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu senken und dies andererseits bei guter Lebensqualität – mit geringerer Lipoprotein-Apherese-Frequenz oder ganz ohne Lipoprotein-Apherese - zu erreichen.	

Literaturverzeichnis

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eht273. Epub 2013 Aug 15. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 14;41(47):4517. PMID: 23956253; PMCID: PMC3844152.
2. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Aug 4;111(31-32):523-9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0523. PMID: 25145510; PMCID: PMC4148715.
3. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009 Apr;50 Suppl(Suppl):S172-7. doi: 10.1194/jlr.R800091-JLR200. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19020338; PMCID: PMC2674748
4. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, Bruckert E, Freiburger T, Gaudet D, Harada-Shiba M, Hudgins LC, Kayikcioglu M, Masana L, Parhofer KG, Roeters van Lennep JE, Santos RD, Stroes ESG, Watts GF, Wiegman A, Stock JK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL, Ray KK. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197. PMID: 37130090; PMCID: PMC10314327.
5. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, et al., Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J*. 2018 Apr 7;39(14):1162-1168. doi: 10.1093/eurheartj/ehx317. PMID: 29106543
6. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC et al., International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Dec;20(12):845-869. doi: 10.1038/s41569-023-00892-0. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322181.
7. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ et.al., Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35101175; PMCID: PMC10544712.
8. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1612790. Epub 2017 May 24. PMID: 28538136; PMCID: PMC5800308.
9. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res*. 2020 Sep;61(9):1271-1286. doi: 10.1194/jlr.RA120000888. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32646941; PMCID: PMC7469887.
10. Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res*. 2015 Jul;56(7):1296-307. doi: 10.1194/jlr.M054882. Epub 2015 May 7. PMID: 25954050; PMCID: PMC4479334.

11. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP et al; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020 Aug 20;383(8):711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215. PMID: 32813947
12. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG et al., Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2307-2319. doi: 10.1056/NEJMoa2031049. Epub 2020 Nov 15. PMID: 33196153
13. Klaus G, Taylan C, Büscher R, Schmitt CP, Pape L, Oh J, Driemeyer J, Galiano M, König J, Schürfeld C, Spitthöver R, Schaefer JR, Weber LT, Heibges A, Klingel R. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Nephrol* 2018 Jul;33(7):1199-1208. doi: 10.1007/s00467-018-3906-6. Epub 2018 Mar 3 PMID 29502162
14. Taylan C, Driemeyer J, Schmitt CP, Pape L, Büscher R, Galiano M, König J, Schürfeld C, Spitthöver R, Versen A, Koziolk M, Marsen TM, Stein H, Schaefer JR, Heibges A, Klingel R, Oh J, Weber LT, Klaus G. 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 Dec 1:136:38-48. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.015. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32946862
15. Arca M, D'Erasmus L, Minicocci I. *Curr Opin Lipidol.* 2020 Apr;31(2):41-48. doi: 10.1097/MOL.0000000000000668. Familial combined hypolipidemia: angiotensin-like protein-3 deficiency
16. Fazio S, Minnier J, Shapiro MD, Tsimikas S, Tarugi P, Averna MR, Arca M, Tavori H; Threshold effects of circulating Angiotensin-Like 3 levels on plasma lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1; 102(9):3340-3348

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2024
Stellungnahme zu	Evinacumab (Evkeeza)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Evinacumab (Evkeeza) von Ultragenyx Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Evinacumab ist zugelassen als adjuvante Therapie zu Diät und anderen lipidsenkenden Therapien 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Evolocumab (ab 10 Jahren) und/ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da die eingereichte einarmige Studie für die Nutzenbewertung ungeeignet sei. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in</p>	<p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).	ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Evinacumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Mai 2024

von 11:00 Uhr bis 12:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ultragenyx Germany GmbH (Ultragenyx)**:

Herr Benkenstein

Herr Schirk

Frau Frick

Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH (Amgen)**:

Frau Dr. Zielinski

Frau Stein

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Chiesi GmbH (Chiesi)**:

Herr Dr. Eisen

Frau Dr. Mandler

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi)**:

Frau Dr. Philipp

Frau Dr. Claes

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Frau Dr. Einhart

Angemeldete Teilnehmende für die **D-A-CH Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (D-A-CH Gesellschaft)**:

Herr Prof. Dr. Klose

Herr Dr Prof. März

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM)**:

Herr Prof. Dr. Parhofer

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN)**:

Frau. Dr. Taylan

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen - DGFF (Lipid-Liga) e. V. (DGFF Lipid Liga)**:

Frau Dr. Vogt

Frau Dr. Otte

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie herzlich zu unserer Anhörung heute Morgen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute nicht anwesend. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel.

Unsere heutige Anhörung ist formal eine Doppelanhörung. Sie bezieht sich auf den Wirkstoff Evinacumab. Hierbei handelt es sich zum einen um die Markteinführung von Evinacumab für Jugendliche ab zwölf Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und zum anderen um ein neues Anwendungsgebiet des Wirkstoffes für Kinder und Jugendliche von fünf bis zwölf Jahren.

Die Anhörung heute bezieht sich auf die Nutzenbewertung des IQWiG vom 8. April 2024. In schriftlicher Form haben zunächst der pharmazeutische Unternehmer Ultragenyx Germany und dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Stellung genommen. Zudem gibt es eine gemeinsame Stellungnahme klinischer Experten der Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der inneren Medizin, der ASIM, von Herrn Professor März von CaRe High, von D-A-CH, Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der DGE, von der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen in der DGFF, Lipid-Liga, von der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, der GPN, und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der DGfN. Darüber hinaus haben Amgen, Chiesi und Daiichi sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie schriftliche Stellungnahmen eingereicht.

Wie Sie wissen, führen wir bei diesen Anhörungen immer Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, die Anwesenheit der Teilnehmer formal festzustellen. – Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Benkenstein, Herr Schirk, Frau Frick und Herr Schulze zugeschaltet. Von der AkdÄ sind Herr Professor Rascher und Frau Dr. Einhart zugeschaltet. Von der D-A-CH Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten Herr Professor Dr. Parhofer, Herr Professor Klose, Frau Dr. Taylan und Herr Professor März zugeschaltet sein. – Herr Professor März fehlt offenbar noch.

Von der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, der DGFF, sind Frau Dr. Vogt und Frau Dr. Otte zugeschaltet, von Amgen Frau Dr. Zielinski und Frau Stein, von Chiesi Herr Dr. Eisen und Frau Dr. Mendler, von Daiichi Frau Dr. Philipp und Frau Dr. Claes sowie vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und vom vfa Herr Bussilliat. Seien Sie alle herzlich willkommen!

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen?

(Herr Schulze [Ultragenyx]: Herr Vorsitzender, das würde ich gerne machen!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön. – Das ist Herr Benkenstein, nicht?

Herr Schulze (Ultragenyx): Nein, mein Name ist Schulze. Ich bin Geschäftsführer bei der Firma Ultragenyx.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung. – Herr Schulze. Sie haben das Wort.

Herr Schulze (Ultragenyx): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, ich möchte Ihnen ganz kurz unser Team vorstellen, das für Ultragenyx an der

Anhörung teilnimmt. Das ist zum einen Frau Dr. Frick von der SKC Beratungsgesellschaft. Zum anderen sitzen neben mir Herr Dr. Schirk, Medizinischer Leiter der Firma Ultragenyx, und Herr Dr. Benkenstein, Senior Medical Manager ebenfalls von Ultragenyx.

Eingangs würde gerne noch auf einige Punkte eingehen, die in der vorläufigen Nutzenbewertung unserer Ansicht nach noch nicht ganz eindeutig geklärt wurden. Das Evinacumab ist zugelassen zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, der schwersten Form erblich bedingter Cholesterinerhöhung, und zwar zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Therapien. Für diese besonders schwer betroffenen Patienten sind die bisherigen therapeutischen Optionen nicht ausreichend. Diesen Patienten ermöglicht Evinacumab eine schnelle und anhaltende Senkung des LDL-Cholesterins um 50 Prozent über das mit bisherigen Therapieoptionen mögliche Maß hinaus.

Die randomisierte Zulassungsstudie hat nachgewiesen, dass die maximale Senkung des LDL-Cholesterins bereits nach acht Wochen erreicht wird. Da das LDL-Cholesterin ursächlich für die bei der HoFH schon im frühen Kindesalter einsetzende Arteriosklerose und deren Folgeschäden ist, ist die effektive Senkung des LDL-Cholesterins das primäre Ziel der Behandlung der HoFH. Mit dessen Senkung geht also eine Senkung des kardiovaskulären Risikos einher, und eine ganz neue Publikation bestätigt diesen Effekt für Evinacumab.

Die Zielpopulation für Evinacumab sind ausschließlich Patienten, bei denen die medikamentösen lipidsenkenden Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft sind, also Patienten, die trotz Vorbehandlung mit Statinen in der höchstverträglichen Dosierung, mit Ezetimib und Evolocumab ihre LDL-Zielwerte verfehlen. Diese Zielpopulation ist auch im neuesten Consensus Statement der European Artherosclerosis Society, der EAS, genau so beschrieben.

Ich möchte deswegen an dieser Stelle ganz kurz beschreiben, was hier lege artis ist. Eine lipidsenkende Therapie ist bei der HoFH sofort nach der Diagnose einzuleiten, und dazu gehören Statine, Ezetimib und, falls das nicht ausreicht, ein Behandlungsversuch mit Evolocumab von acht Wochen Dauer. Das Ansprechen auf Evolocumab hängt von der genetischen Prädisposition der Patienten ab, was die Notwendigkeit einer patientenindividuellen Behandlung unterstreicht. Wird der LDL-Zielwert durch PCSK9-Inhibition verfehlt, empfiehlt die EAS Evinacumab oder Lomitapid, und ich halte es für durchaus bemerkenswert, dass eine so neue Substanz hier bereits an prominenter Stelle erwähnt wird. Das deutet darauf hin, dass Evinacumab von Experten als bedeutende Innovation eingeschätzt wird. Da von den beiden genannten Optionen in Deutschland nur Evinacumab zur Verfügung steht, stellt Evinacumab die einzige Möglichkeit zur leitliniengerechten Behandlung dar.

Um Missverständnissen vorzubeugen, betone ich, dass die Lipoprotein-Apherese und Evolocumab keine austauschbaren Alternativen darstellen, sondern bei diesen sehr schwer behandelbaren Patienten in aller Regel kombiniert werden. Die extrem hohen LDL-Cholesterin-Werte bei der HoFH zwingen die Behandler dazu, alle Möglichkeiten zur Senkung des LDL-Cholesterins auszuschöpfen. Die Behandlungsrealität zeigt, dass die in Deutschland flächendeckend verfügbare Lipoprotein-Apherese bei fast allen Patienten zur Anwendung kommt.

Eine wöchentliche Lipoprotein-Apherese kann bei der HoFH als Mindestmaß angesehen werden, ist aber meist immer noch nicht ausreichend, um das LDL-Cholesterin ausreichend zu senken und das kardiovaskuläre Risiko einzudämmen. Viele Patienten nehmen daher sogar zweimal pro Woche Lipoprotein-Apherese in Anspruch, was aufgrund des invasiven und zeitraubenden Charakters dieser Behandlung für Betroffene eine große Belastung und starke Einschränkung ihrer Lebensqualität darstellt.

Veröffentlichte Daten zeigen, dass in Deutschland jeder zweite Jugendliche mit HoFH zweimal wöchentlich Apherese in Anspruch nimmt. Bei vielen weiteren Patienten wäre eine häufigere Lipoprotein-Apherese als einmal wöchentlich angezeigt; doch ist dies oftmals aufgrund des

damit verbundenen Zeitaufwands von vier Stunden pro Sitzung zuzüglich An- und Abreise beispielsweise für berufstätige Patienten oder aber berufstätige Eltern von Patienten gar nicht möglich. Das gilt natürlich insbesondere für kleine Kinder, die nicht alleine die Behandlungszentren aufsuchen können, sodass die ganze Familie stark belastet wird.

Die Zulassungsstudie hat nachgewiesen, dass Evinacumab bei vielen Patienten die LDL-Cholesterin-Werte unter das Niveau absenken kann, das eine Lipoprotein-Apherese erforderte. Sowohl die Langzeitbehandlung in der Open-Label-Extension-Studie als auch Erfahrungen aus der deutschen Behandlungsrealität bestätigen, dass durch Evinacumab einigen Patienten eine seltenere Inanspruchnahme der Lipoprotein-Apherese ermöglicht wird und einige Patienten sogar ganz darauf verzichten können, was einen in hohem Maße patientenrelevanten Nutzen darstellt. Davon profitieren sowohl erwachsene als auch pädiatrische Patienten. Dieser hohe Nutzen von Evinacumab wird auch nicht durch unerwünschte Ereignisse geschmälert, da das Sicherheitsprofil von Evinacumab sehr gut ist. Das ist auch nicht verwunderlich, da die Inhibition des Angiopoietin-Like-3-Proteins als Wirkprinzip von Evinacumab eine natürlich vorkommende Mutation nachahmt, die ihren Trägern eine niedrige kardiovaskuläre Morbidität und hohe Lebenserwartung beschert.

Unserer Ansicht nach stellt Evinacumab für die Behandlung der HoFH einen großen Fortschritt dar, da sein innovativer Wirkmechanismus das volle Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung auch bei fehlender Funktion des LDL-Rezeptors ermöglicht, und die praktischen Erfahrungen bestätigen dies vollumfänglich. Ich hoffe, dass diese auch Gegenstand unserer heutigen Diskussion sein werden. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schulze, für diese Ausführungen. Ich möchte fürs Protokoll zunächst feststellen, dass Herr Professor März seit 11:09 Uhr ebenfalls an dieser Anhörung teilnimmt.

Ich habe an die Kliniker zunächst eine erste Frage. In der Studie ELIPSE wurden 98,5 Prozent der Jugendlichen und Erwachsenen mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie behandelt, wiesen allerdings dennoch sehr hohe Lipidwerte auf. Entspricht dies aus Ihrer Sicht dem Versorgungsalltag, und wäre es hier medizinisch angezeigt gewesen, diesen Patientinnen und Patienten eine weitere lipidsenkende Therapie wie Evolocumab oder LDL-Apherese anzubieten? – Wer könnte zu dieser meiner ersten Frage an die Kliniker Stellung nehmen? – Bitte schön, Frau Dr. Taylan.

Frau Dr. Taylan (GPN): Tatsächlich entspricht das genau unseren Beobachtungen. Dazu haben wir mit den Kollegen der Apherese-Zentren in Deutschland vor einigen Jahren alle Kinder ausgewertet, die an der Lipoprotein-Apherese sind, und haben festgestellt, dass von 24 erhobenen Patienten lediglich 11 mit der maximalen Therapie – das bedeutet zweimal in der Woche Lipoprotein-Apherese plus alle möglichen medikamentösen Maßnahmen – die damals noch höheren empfohlenen Zielwerte von 135 mg/dl erreicht haben. Somit kann ich das, was gesagt wird, aus der Praxis tatsächlich bestätigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend dazu Herr Professor Klose, ebenfalls von der Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. – Herr Klose, bitte.

Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH Gesellschaft): Ich freue mich, dass ich hier mit dazu beitragen darf, diesen Wirkstoff jetzt den einzelnen Betroffenen zur Verfügung zu stellen. Die Kernfrage für die heutige Sitzung ist die Eignung der Nutzenbewertungskriterien, die das IQWiG hat. Hierzu liegt die schriftliche Stellungnahme von den acht Fachgesellschaften vor, die angesprochen sind.

Auf Ihre jetzige konkrete Frage, Herr Zahn, ist zu antworten, dass die Prognose von Betroffenen von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom Ausmaß der LDL-Senkung abhängig ist. Je besser die LDL-Senkung gelingt, desto besser ist die Prognose, was die

Mortalität dieser Betroffenen betrifft. Also, es ist gar keine Frage, dass jede Möglichkeit gesucht werden und angewandt werden muss, um die Betroffenen in einen therapeutischen Bereich zu bringen, innerhalb dessen sie eine günstige Prognose haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor März, bitte.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH Gesellschaft): Ich will zu Ihrer Frage noch ganz konkret Folgendes ergänzen: Es ist auch biochemisch bzw. metabolisch völlig plausibel, dass man gerade bei der homozygoten Hypercholesterinämie ein paar limitierte therapeutische Erfolge mit konventionellen Lipidsenkern hat; denn deren Wirkung beruht ja zumeist auf funktionsfähigen LDL-Rezeptoren. Bei einer heterozygoten FH wirken also monoklonale Antikörper gegen PCSK9, Statine und Ezetimib allesamt mehr oder weniger – das ist vom individuellen Fall und von der Mutation abhängig – auf das LDL-Cholesterin.

Wenn Sie aber keinerlei LDL-Rezeptoren haben, wenn also dieser Weg im Grunde verstopft ist, dann müssen Sie einen Wirkmechanismus einsetzen, der unabhängig von der Funktion von LDL-Rezeptoren ist. Es ist also völlig plausibel, auch aufgrund der Genetik und der klinischen Situation, dass man mit konventionellen Lipidsenkern – wohlgemerkt bei der homozygoten FH – nicht richtig weiterkommt. Es gibt auch gute Studien, die zeigen, dass PCSK9-Hemmer bei homozygoter FH sehr limitiert wirken, also bei Weitem nicht so gut wie bei heterozygoter FH, bei einigen Patienten praktisch nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Weiter geht es mit Frau Dr. Otte. – Frau Dr. Otte, bitte.

Frau Dr. Otte (DGFF Lipid Liga): Ich habe aktuell aus der Kinderklinik eine 18-jährige Patientin übernommen. Wir haben wirklich auch die Bempedoinsäure dazugenommen, was ja insbesondere bei LDL-Ausgangswerten von 600 mg/dl nur einen schwachen Effekt hat, und sind mit aller medikamentösen Therapie bestenfalls auf 300, 250 mg/dl LDL-Cholesterin gekommen. Die Lipoprotein-Apherese halte ich eben auch für sehr wichtig, aber diese junge Patientin hat sie erstens vom Kreislauf her nicht vertragen und ist zweitens in einer Ausbildung, wobei ein- oder gar zweimal wöchentlicher Ausfall das Leben dieser Menschen und die Chance, zu einer gescheiterten Ausbildung zu kommen, sehr beeinträchtigt.

Insofern freue ich mich sehr, dass wir Evinacumab jetzt zur Verfügung hatten und immerhin beim ersten Mal LDL-Cholesterin-Werte von 135 mg/dl und jetzt sogar einmal 75 mg/dl erreichen konnten. Wenn man bedenkt, dass diese jungen Gefäße ja auch sehr empfindlich sind, hoffen wir, dass wir sie wirklich vor jeglicher kardiovaskulären Erkrankung bewahren können. – Dies nur mal so als klinischer, praktischer Beitrag.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Parhofer, bitte.

(Frau Dr. Vogt [DGFF Lipid Liga]: Wir sind an einem PC! Ich bitte um Entschuldigung!)

– Okay: Frau Dr. Vogt.

Frau Dr. Vogt (DGFF Lipid Liga): Ich wollte das auch nur ganz kurz bestätigen. Es ist genau unser Problem, dass wir bei der homozygoten FH mit allen uns bisher zur Verfügung stehenden Maßnahmen eben nicht die Zielwerte erreichen können. Insofern entsprechen die Daten, die in der Studie genannt sind, auch unserer klinischen Realität.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt bekommt Herr Professor Rascher das Wort. – Bitte schön, Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Aus der Sicht der AkdÄ ist diese Substanz potenziell oder theoretisch natürlich sehr gut.

Die Studienlage aus der ELIPSE-Studie ist aber sehr problematisch. Wir haben gerade gehört, dass alle diese Patienten schon in der Jugend schwer betroffen sind. In dieser Studie sind die Verum-Patienten im Mittel 44 Jahre, die Placebo-Patienten, also die Kontrollpatienten, 37 Jahre im Mittel. Die Hälfte hat keine KHK. Das sind doch die falschen Patienten, die in der

Studie waren, die Sie jetzt eben beschrieben haben; denn nur die Hälfte hat eine manifeste KHK. Somit haben wir in der Studie nicht das Klientel, das wir mit dieser neuen, theoretisch sehr guten Substanz behandeln müssen und behandeln wollen.

Zudem ist im Modul 4 A auf Seite 25 beschrieben, Evinacumab sei die einzig verfügbare medizinische Therapie, die die Lipid-Apherese reduzieren könne. Diese Daten habe ich in der Studie leider nicht gesehen. Sie gibt es vielleicht; aber sie hätte man in einem sauberen Design jetzt darstellen können. Aber das fehlt.

Und die LDL-Senkung ist ja nicht das Einzige; es wird ja leider auch das HDL gesenkt. Aber dazu kann wahrscheinlich Frau Dr. Einhart von der AkdÄ noch zusätzlich etwas sagen.

(Frau Dr. Einhart [AkdÄ]: Darf ich noch ergänzen?)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie können gerne ergänzen, Frau Dr. Einhart.

Frau Dr. Einhart (AkdÄ): Wie wir in unserer Stellungnahme beschrieben haben, ist das Studiendesign insofern problematisch, als dass eben nicht die Lipid-Apherese mit beispielsweise einem PCSK9-Hemmer verglichen wird, aber auch nicht die Add-on-Therapie konsequent verglichen wird, weil die Patienten in der Studie eben nur zu einem Drittel die Lipid-Apherese bekommen. Das steht im Gegensatz zu dem, was jetzt eigentlich von allen gesagt worden ist, dass absoluter Standard in Deutschland bei diesen Patienten die mindestens einmal wöchentliche, eher sogar die zweimal wöchentliche Lipid-Apherese ist. Insofern ist natürlich nur ein Drittel der Patienten mit Lipid-Apherese sehr eingeschränkt vergleichbar mit der tatsächlichen Versorgungssituation in Deutschland.

Die klinischen Charakteristika, die Herr Professor Rascher beschrieben hat, also ein medianes Alter von über 40, eine Therapie von im Schnitt unter zehn Jahren, das heißt ein Therapiebeginn erst mit über 30 Jahren, und trotzdem bei der Hälfte der Patienten keine klinische Symptomatik, korrelieren auch ein Stück weit mit den beschriebenen Mutationen.

Zu Folgendem kann vielleicht auch noch etwas Genaueres von der Industrie gesagt werden: Es fällt auf, dass doch immerhin bei der Hälfte noch eine Restaktivität des LDL-Rezeptors vorhanden ist und dass die Grenze für die Null-Null-Mutation anders gesetzt worden ist als im EAS-Statement, sodass die Genetik mit der Klinik zu korrelieren scheint, die für diese Patientengruppe eben nicht typisch ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, dazu hat sich auch noch Herr Professor März gemeldet. Er bekommt das Wort, bevor ich es Herrn Schulze vom pU erteile. – Bitte schön, Herr März.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH Gesellschaft): Ich wollte eigentlich dem Herrn Kollegen Rascher nur folgende Frage stellen: Wollen Sie denn bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wirklich und allen Ernstes warten, bis eine Manifestation der koronaren Herzkrankheit auftritt? Für mich scheint das nicht im Interesse des Patienten zu sein, gerade wenn man weiß, dass je nach Versorgungslage das erste Ereignis in einem Drittel der Fälle das tödliche ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht, Herr Rascher, bevor Sie natürlich das Recht zur Gegenrede haben, noch Herr Klose dazu. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH Gesellschaft): Herrn Professor Rascher folge ich natürlich. Der klinische Phänotyp einer homozygoten Merkmalsform der familiären Hypercholesterinämie ist in der Tat sehr variabel. Ziel in der Studie war aber, bei genetisch gesicherter homozygoter Merkmalsform der familiären Hypercholesterinämie überhaupt die Wirkungsmöglichkeit dieses neuen Wirkstoffs zu zeigen. Das ist ja keine Outcome-Studie, die praktisch die klinischen Erfolge zeigen sollte oder konnte, sondern in dieser Studie ging es relevant darum, zu zeigen, ob der Wirkstoff Evinacumab zusätzlich zu den lipidsenkenden Maßnahmen, die in den Studien angewandt wurden, noch eine weitere Senkung ermöglicht, und diese Senkung war ja sehr erheblich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rascher, ich will Ihnen noch einmal Gelegenheit zur Gegenrede geben.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich bin natürlich dafür und habe auch zum Ausdruck gebracht, dass diese Substanz ein hohes Potenzial hat. Nur vom Studiendesign her ist das meiner Ansicht nach für die Core-Patienten, die wir haben und die schon in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe manifest werden, nicht ausreichend, um da diese Schlussfolgerungen zu ziehen, die man theoretisch ziehen kann. Wir hätten gerne Daten gehabt, dass die Lipid-Apherese reduziert werden kann. Das ist doch gefordert, und es ist ja auch immer wieder gesagt worden, dass diese Substanz das kann. Wahrscheinlich kann sie das auch; aber es ist nicht so gezeigt worden, dass sie das kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt hat vom pharmazeutischen Unternehmer Herr Schulze das Wort. – Bitte schön, Herr Schulze.

Herr Schulze (Ultragenyx): Ein paar Worte zum Studiendesign: Bei der ELIPSE-Zulassungsstudie haben wir es mit einem Klientel zu tun, das bereits jahrelang unter maximaler lipidsenkender Therapie war und trotzdem die LDL-Zielwerte verfehlt hat. Darin liegt der ungedeckte medizinische Bedarf für dieses Patientenkollektiv. Wir haben natürlich auch pädiatrische Daten eingereicht. Es ist nicht so, dass wir hier nur an diesem relativ alten Patientenkollektiv eine Wirksamkeit nachweisen konnten.

Warum haben nicht alle diese Patienten Apherese bekommen? Weil die Patienten natürlich nach den maximal verfügbaren und verträglichen lipidsenkenden Therapien behandelt wurden, die im jeweiligen Land verfügbar waren, wo diese Studie durchgeführt wurde, und die Lipid-Apherese ist nicht in allen Ländern Bestandteil der Regelversorgung, so wie das bei uns der Fall ist. Es ist natürlich auch klar, dass man für eine so seltene Erkrankung überhaupt nur eine internationale Studie durchführen kann.

Zur Verfügbarkeit von Daten, die die Senkung des Apheresebedarfs nachweisen, bitte ich jetzt meine Kollegin, noch kurz einige ergänzende Bemerkungen zu machen.

Frau Frick (Ultragenyx): Ich möchte kurz zum Potenzial von Evinacumab Stellung nehmen, die Häufigkeit von Apherese zu reduzieren, weil wir dazu im Dossier durchaus Daten gezeigt haben. Wir haben im Dossier einen Endpunkt post hoc analysiert, der im Prinzip auf den Zielwerten des aktuellen Consensus Statements der EAS beruht. Darin haben wir sowohl für die Patienten ab zwölf Jahren als auch für die Patienten zwischen fünf und elf Jahren sehr gute Ergebnisse gezeigt: Es war so, dass alle Patienten zur Baseline laut EAS-Consensus-Statement apheresepflichtig gewesen wären.

Dies sage ich auch noch als Ergänzung zum Patientenkollektiv, das wir untersucht haben; denn die Patienten in der Studie waren natürlich auch, wie das in Deutschland gemacht wird, nach dem Diagnosealgorithmus anhand von genetischen Tests oder anhand der klinischen Kriterien und der Familienanamnese diagnostiziert. Das heißt, das waren eindeutig HoFH-Patienten, wie auch die exorbitant erhöhten LDL-C-Werte zur Baseline gezeigt haben.

Dementsprechend waren also zur Baseline alle Patienten laut EAS-Consensus-Statement apheresepflichtig, sprich oberhalb des Zielwertes. Mithilfe von Evinacumab konnte der Anteil der Patienten, die den Zielwert nicht erreichen, auf 79,1 Prozent gesenkt werden. Das heißt im Umkehrschluss, dass nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung circa 20 Prozent der Patienten keine Apherese mehr benötigt hätten.

Nun hat man, wie man das in allen klinischen Studien macht, wenn man die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels testen möchte, nicht an der Hintergrundtherapie manipuliert. Von daher war die Häufigkeit der Apherese stabil zu halten. Aber während der Langzeitstudie, der Open-Label-Extension-Studie, durfte die Apheresefrequenz verändert werden, und da haben wir eindeutig gesehen, dass bei 12 von 14 Patienten, bei denen die Apherese verändert wurde, deren Frequenz um bis zu 75 Prozent gesenkt wurde. Das heißt, es waren Fälle dabei, in denen die Patienten von einer wöchentlichen Apherese auf eine Apherese alle vier Wochen

umgesetzt werden konnten, was natürlich, wie wir eingangs gehört haben, angesichts der hohen Belastung durch die Apherese ein sehr gutes Therapieergebnis darstellt.

Auch bei den pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren haben wir das gesehen. Da haben wir in Woche 24 60 Prozent der Patienten, die den von der EAS aktuell empfohlenen Zielwert von unter 115 mg/dl erreichen. Das heißt, 60 Prozent dieser Kinder waren nach 24 Wochen Evinacumab nicht mehr apheresepflichtig, und das ist eben auch ein sehr großer Erfolg. Auch hier haben wir die Reduktion der Apheresefrequenz um bis zu 75 Prozent gesehen; denn in Teil C der Studie war das möglich. Dementsprechend haben wir auch bei den Kindern die Reduktion der Apherese eindeutig nachgewiesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich noch Herr Benkenstein gemeldet. – Bitte schön, Herr Benkenstein.

Herr Benkenstein (Ultragenyx): Es gibt darüber hinaus jetzt auch Langzeitdaten. Die ELIPSE-Studie wurde um weitere 24 Wochen fortgeführt. Gegenüber der ursprünglichen Baseline von ELIPSE, wo die Apherese Kriterien laut Protokoll bei 76 Prozent der Evinacumab-Patienten und 63 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe erfüllt waren, hat sich gezeigt, dass nach 48 Wochen nur noch 31,7 Prozent bzw. in der gesamten Kohorte 30,6 Prozent der Patienten die per Protokoll festgelegten Apherese Kriterien erfüllten.

Darüber hinaus gibt es noch Real-World-Langzeitdaten von Stefanutti et al., publiziert in 2022. Das waren insgesamt sieben Patienten, die mit Evinacumab behandelt wurden: Die LDL-C-Senkung bewegte sich in der gleichen Größenordnung wie in der ELIPSE-Studie. Zudem konnte beobachtet werden, dass sechs dieser sieben Patienten eine Lipoprotein-Apherese bekamen. Sie sind alle nach der Studie davon heruntergekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Otte, bitte.

Frau Dr. Otte (DGFF Lipid Liga): Ich spreche noch mal für die Lipid-Liga. Ich habe gerade noch einmal auf meinem anderen Computer nachgeguckt: Es gibt eine retrospektive Studie, die mit Beteiligung von Südafrika und England Daten von 133 homozygoten Patienten hatte. In dem Beobachtungszeitraum von 30 Jahren hatte man eine mittlere Todeszeit zum Teil nach 18 Jahren; ein Drittel der Patienten ist 31 Jahre alt geworden.

Bei seltenen Erkrankungen können wir nun nicht große Studien abwarten, bis wir zu Ergebnissen kommen, dass eben die LDL-Cholesterin-Senkung, wie wir ja auch bei den heterozygoten Patienten und ganz vielen Endpunktstudien bewiesen haben, essenziell ist, um dieses Risiko zu verhindern. Da können wir ja nicht ewig warten und Studien machen. Wir brauchen effektive Therapien, und wir brauchen auch solche effektiven Therapien, die die Menschen im normalen Leben nicht einschränken.

Wenn es hier nicht um den Preis ginge, dann würden wir ja alle „Hurra“ schreien, dass es Evinacumab gibt, genau wie bei den PCSK9-Hemmern, wodurch so viele von der Lipid-Apherese heruntergehen konnten. Einige meiner Patienten sind seitdem eben unabhängig und können ihr normales Leben leben. Ich glaube, es geht in erster Linie um den Preis; da hoffe ich, dass sich alle auf einen vernünftigen Rahmen einigen, damit wir Kliniker gerade auch diesen jungen Menschen helfen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Klose, bitte.

Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH Gesellschaft): Zur Apherese will ich noch anmerken: Es gibt auch die Situation, dass man eine Apherese gar nicht beginnen muss. Ich darf von zwei Kindern berichten, die hier in Bremen seit Anfang des Jahres behandelt werden: gendiagnostisch homozygote Merkmalsform der familiären Hypercholesterinämie, ein 10-jähriger Junge und ein 12-jähriges Mädchen. Diese Kinder hatten zwischen 700 und 1.000 mg/dl LDL-Cholesterin. Zur klinischen Bedeutung vielleicht noch dieser eine Aspekt: Beide wiesen auch ganz

ausgeprägte Xanthome auf. Diese Kinder haben jetzt zusätzlich zur Statintherapie und zur Ezetimibtherapie Evinacumab bekommen, einmal im Monat in der üblichen Art.

Zu unserer ganz großen Freude liegt bei beiden Kindern das LDL in der Anwendung in diesem Jahr unter 150 mg/dl. Das bedeutet zum Beispiel für den 10-jährigen Jungen, dass er nicht an einer Apherese geführt werden muss. Hier in Bremen, wo wir zum Beispiel leider gar keine Möglichkeit haben, eine Apherese-Therapie für Kinder anzubieten, sodass der Junge dafür nach Hamburg oder nach Hannover müsste, bedeutete dies sehr viel, ebenso für seine Mutter: Sie würde ihre Anstellung verlieren, wenn sie das Kind einmal pro Woche zu dieser Therapie begleiten müsste. Diese Therapiemöglichkeit mit Evinacumab hat also eine äußerst große patientenbezogene Dimension, und wir hoffen inständigst für diese Familien, dass wir diese Therapie weiterführen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Taylan, bitte.

Frau Dr. Taylan (GPN): Ich würde gerne die Worte von Frau Frick noch einmal mit Daten unterfüttern, die wir erheben konnten. Wir konnten nun seit neun Monaten sechs Patienten, die zunächst auf Lipid-Apherese zweimal pro Woche eingestellt waren, mit zusätzlicher Medikation behandeln. Alle diese Patienten habe ich auf einmal in der Woche reduziert, was natürlich einen erheblichen Zugewinn an Lebensqualität bedeutet.

Zusätzlich hier noch an Sie, Herr Professor Rascher: Tatsächlich hatten diese Patienten auch schon deutliche Auffälligkeiten der Aortenklappen aufzuweisen. Wir konnten in einem jetzt kürzlich wiederholten Stressecho zeigen, dass die kardiologischen Daten unter dieser Reduktion der sehr invasiven Therapie zumindest stabil und nicht progredient gewesen sind, und wir erzielen jetzt Werte im Bereich der Zielwerte.

Parallel zu dem von Professor Klose Gesagten: Auch wir haben zwei Kinder im Alter unter 12 Jahren, die wir seit Bestehen der Möglichkeit seit Anfang des Jahres behandelt haben. Wir konnten auch hier eine Verhinderung der bereits geplanten Apherese erreichen und fahren sie im erforderlichen Zielbereich unter 115 mg/dl.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt bekommt Frau Dr. Einhart von der AkdÄ das Wort. – Bitte schön, Frau Dr. Einhart.

Frau Dr. Einhart (AkdÄ): Ich weise jetzt erneut darauf hin, dass alle Fallbeispiele, die hier genannt werden, nochmals unterstreichen, wie deutlich das von der Studienpopulation in ELIPSE abweicht. Das passt angesichts dieser wirklich massiven Abweichung – wir haben hier auch 40-jährige Patienten, zur Hälfte ohne Klinik – nicht zu allen hier zitierten Fallbeispielen, und es bestehen dann eben auch Zweifel, ob die Studienergebnisse valide auf die tatsächliche Zielgruppe in der Versorgung übertragbar sind. Alle Wortbeiträge unterstreichen eigentlich noch mal diesen deutlichen Unterschied.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Ich würde auch gerne noch mal etwas weiter ausführen. In unserer Dossierbewertung hatten wir im Wesentlichen drei Kritikpunkte und haben Folgendes gesagt:

Erstens. Die Studie ist zu kurz. Statt einer Studie über 24 Wochen hätten wir gerne eine, die mindestens ein Jahr dauert und die dann auch die Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte ermöglicht.

Zweitens hatten wir den Kritikpunkt, dass zu Studienbeginn die medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung in der Vorbehandlung nicht ausgeschöpft worden sind. Wir waren unsicher, ob gegebenenfalls mehr als 20 Prozent der Patienten aufgrund mangelnder Verfügbarkeit, was für uns kein adäquates Argument wäre, nicht mit Ezetimib behandelt worden waren.

An dieser Stelle möchte ich sagen: Nur diesen Kritikpunkt hat der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme ausgeräumt. Er hat dargelegt, dass es in der Mehrzahl der Patienten klinische Gründe dafür gab, dass Ezetimib nicht gegeben wurde, zum Beispiel

eine postbariatrische Operation oder mangelnde Wirksamkeit und Sicherheitsbedenken, und dass lediglich bei 9 Prozent der Patienten das Ezetimib aufgrund mangelnder Verfügbarkeit nicht gegeben wurde. Das heißt, dieser Kritikpunkt fällt weg.

Es bleiben aber die zwei Kritikpunkte „zu kurze Studie“ und drittens das Allerwichtigste, was jetzt hier schon länglich diskutiert worden ist, nämlich der Aspekt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der Gemeinsame Bundesausschuss uns vorgegeben hat, nämlich Evolocumab und/oder Apherese, hier in dieser Studie nicht umgesetzt worden ist. Nur ein Drittel der Patienten wurde zu Studienbeginn mit Apherese behandelt, und ein Drittel bekam sogar weder Evolocumab noch Apherese.

Wir hätten uns eine Studie gewünscht, bei der zu Studienbeginn für alle Patienten im Komparatorarm Apherese zur Verfügung steht und dann zu Studienbeginn geprüft wird, wie häufig die Apherese erfolgen muss, also alle zwei Wochen, einmal pro Woche, vielleicht sogar zweimal pro Woche – es wurde ja hier erwähnt, dass das eher die Regel ist; das war in der Studie im Übrigen gar nicht erlaubt –, und dass wir dann für die Nutzenbewertung Daten haben, die eine Aussage treffen können, ob Evinacumab im Vergleich zu einer Therapie mit Evolocumab und/oder LDL-Apherese eine erfolgversprechende Therapie ist.

Dann können wir uns auch über Endpunkte wie Apheresefreiheit unterhalten. Da will ich jetzt hier nicht in die Tiefe gehen, ob das für uns ein patientenrelevanter Endpunkt wäre. Aber wir haben ja durchaus analoge Indikationen, bei denen wir zum Beispiel Transfusionsfreiheit durchaus als patientenrelevanten Endpunkt anerkennen.

Abseits davon würden wir uns natürlich Studien zu kardiovaskulären Endpunkten wünschen. Und wenn denn nun das LDL so bedeutsam ist, dann soll der pharmazeutische Unternehmer bitte eine Surrogatvalidierung dazu vorlegen; dann gucken wir sie uns auch an.

Zudem muss ich sagen, dass ich angesichts dieser Diskussion heute sehr ratlos bin. Ich kann nur signalisieren, dass wir gerne bereit sind, uns auch als IQWiG mit den Klinikern zusammzusetzen, um zu überlegen, wie man hier eine Studie in einem Register machen könnte. Aber diese Studie, die hier vorgelegt wurde, beantwortet nicht die Frage, die sich in der Nutzenbewertung stellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Preukschat. – Dazu haben sich sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die Kliniker zu Wort gemeldet. Ich gebe zunächst für den pharmazeutischen Unternehmer Herrn Benkenstein das Wort. – Bitte schön, Herr Benkenstein.

Herr Benkenstein (Ultragenyx): Frau Preukschat, Sie haben natürlich nicht ganz unrecht, wenn Sie die Studiendauer von 24 Wochen als unzureichend betrachten, um herauszufinden, ob es eine Reduktion von MACE gibt. Vor Kurzem ist eine französische Studie erschienen, in deren Rahmen zwölf Patienten vier Jahre lang mit Evkeeza behandelt wurden. Da wurde kein einziges MACE-Ereignis festgestellt. Die andere Gruppe bestand aus 21 Patienten aus einer prospektiven französischen Kontrollkohorte. Da ergab sich, dass fünf MACE auftraten; die Patienten stammen aus dem REFERCHOL. Der Unterschied war signifikant. Kein Patient aus der Kontrollkohorte war auf Lomitapid oder Evkeeza, und über 50 Prozent der Patienten aus beiden Kohorten hatten schon frühere CV-Ereignisse. Also galten für alle Kontrollpatienten dieselben diagnostischen Kriterien wie in der ELIPSE-HoFH Open-Label-Extension-Studie.

Zusätzlich waren sie nach Alter – $\pm 2,5$ Jahre –, Geschlecht und Lipoprotein-Apherese-Behandlung gematcht. Es gab eine konstante, signifikante LDL-C-Senkung in Evkeeza-Patienten um über 50 Prozent, und die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zeigte signifikante Verbesserung des eventfreien Überlebens. Dabei wurden keine SAEs beobachtet. Außerdem gab es schon vorher eine Untersuchung von Gu et al. Sie haben mittels einer Modellierung gearbeitet, mittels einer Markov-Analyse; das konnte hier in dieser Studie von Beliard bestätigt werden.

Also, wenn man sich Zeit nimmt, dann kommen auch die Ergebnisse hinsichtlich Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu direkt Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Das sind natürlich nicht die Daten, die wir sehen wollen, nämlich vergleichende Daten. Ich habe dazu auch noch mal eine Rückfrage.

Leider wurden in den Daten, die im Dossier vorliegen, in der Studie und in der Open-Label-Extension-Studie, kardiovaskuläre Ereignisse nicht als MACE-Endpunkt erhoben. Nichtsdestotrotz gibt es die Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse über die unerwünschten Ereignisse. Uns ist dort beim Blick in die einarmige Verlängerung, wo dann alle Patienten Evinacumab erhalten, aufgefallen dass da rund 10 Prozent Ereignisse in der SOC „Herzerkrankung“ auftraten. Es waren nur vier Ereignisse – ich will das hier auch einordnen –, unter anderem Myokardinfarkt, und alle diese Ereignisse traten bei Patienten auf, die im Rahmen der RCT von Anfang an Evinacumab bekommen haben. Wie erklären Sie sich das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu wahrscheinlich noch mal Herr Beckenstein.

(Herr Schirk [Ultragenyx]: Ich würde gerne darauf antworten,
wenn es geht!)

– Bitte schön, machen Sie das. – Herr Schirk von der Firma Ultragenyx.

Herr Schirk (Ultragenyx): Es handelt sich bei der HoFH um eine wirklich schwerwiegende Erkrankung. Diese Patienten waren natürlich schon älter und hatten eine entsprechende Vorgeschichte. Sie sind in einer Zeit geboren worden, als es überhaupt noch gar keine lipidsenkenden Medikamente gab, und haben im Laufe der Zeit aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos natürlich kardiovaskuläre Veränderungen ausgebildet.

Und ja, Sie haben recht, in der Gruppe sind kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten. Das entspricht einfach dem normalen Krankheitsverlauf. Sie hätten gewiss früher von einer solch innovativen Therapie profitieren sollen; aber sie gab es eben vorher nicht. Das ist einfach dem schweren Krankheitsverlauf, der langen Krankheitsgeschichte und der hohen kumulativen LDL-C-Exposition geschuldet, der diese Patienten ihr Leben lang ausgesetzt waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich lasse jetzt die Kliniker zu Wort kommen, zuerst Herrn März und dann Frau Otte. – Bitte schön, Herr Professor März.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH Gesellschaft): Ich will eigentlich drei Punkte machen. Um eine LDL-Cholesterinsenkung zu beurteilen, reichen 24 Wochen völlig. Wenn man sich die Studiendaten genau einsieht, so sieht man den maximalen Effekt von Evinacumab nach acht oder zwölf Wochen. Man braucht also, um die Pharmakodynamik eines LDL-Senkens zu studieren, sicherlich nicht mehr als 24 Wochen.

Der nächste Punkt ist der Punkt „LDL-Cholesterin als Surrogatparameter“. Ich hatte den Eindruck, dass dieses Thema eigentlich jetzt erledigt ist, dass es nach der gesamten Evidenz, die wir aus biochemischen Untersuchungen, Endpunktstudien mit lipidsenkenden Substanzen und als Genetik-Evidenz aus homozygoter und heterozygoter FH und Mendel’schen Randomisierungsstudien haben, erledigt ist. LDL-Cholesterin ist ein kausales Agens. Damit ist es auch logisch: Wenn ich LDL-Cholesterin senke – in Abhängigkeit von der klinischen Situation, Zeitpunkt des Beginns der Therapie, Vorbelastung mit anderen Risikofaktoren –, dann kann ich kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren, und der Effekt der LDL-Senkung hängt direkt vom Ausmaß der LDL-Senkung und dem konkomitierenden Risiko der Patienten ab. Ich glaube, daran braucht man jetzt nach vielen, vielen Jahren der Forschung auf diesem Gebiet nicht mehr zu rütteln. Statine sind die am besten untersuchte Medikamentenklasse überhaupt und erzielen ihren Effekt über die Absenkung des LDL-Cholesterins.

Zur Diskussion in Bezug auf Ereignisse will ich aus meiner ganz neutralen Sicht anmerken, dass es schwer ist, aufgrund von vier Fällen sowohl in die eine Richtung als auch aufgrund der Fälle

von Herzinfarkten in die andere Richtung irgendetwas über Endpunkte abzuleiten. Das können Sie bei einer „Orphan-Indikation“ – wir wissen, dass es keine ist – so nicht machen. Es ist reine Spekulation, wenn hier mal drei Fälle mehr und dort mal drei Fälle weniger auftreten. Und ich will eigentlich auch noch mal in den Gedanken der kumulativen LDL-Senkung vertiefen. Sie können das so sehen wie die Zahl der Pack-Years, die der Raucher akkumuliert.

Wenn ich also von Geburt an ein hohes LDL-Cholesterin habe, wenn das LDL-Cholesterin praktisch in den ersten Lebensjahren schon auf seinen späteren Endwert ansteigt, drei-, vierhundert Milligramm pro Deziliter, dann haben Sie eine ganz andere Fläche unter der Kurve, LDL mal Zeit, als wenn Sie einen LDL-Cholesterin-Anstieg haben, der sich über die Jahre hinweg so hochzack; da haben Sie die Hälfte der Fläche unter der Kurve. Das macht sich natürlich auch beim Atherosclerotic Burden eines Patienten bemerkbar. Das heißt, Sie können die ganze Dynamik, die in den Gefäßwänden entstanden ist, sagen wir, seit Geburt – ich erinnere mich an einen Fall, publiziert in *The Lancet*, in dem ein 5-jähriger Junge mit Drei-Gefäßerkrankungen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation verstarb –, nicht mehr einfach innerhalb von wenigen Wochen oder auch ein, zwei Jahren zurückdrehen.

Also, das ist wirklich schwierig. Wir haben es hier mit Einzelfällen zu tun, und diese Einzelfälle müssen nach bester klinischer Praxis geführt und behandelt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt haben sich Frau Otte und Herr Klose, Frau Vogt und Herr Rascher von den Klinikern zu Wort gemeldet. Danach würde ich Frau Preukschat noch mal das Wort erteilen, und dann müssen wir mal gucken, wie wir weiterkommen. – Bitte schön, Frau Dr. Otte.

Frau Dr. Otte (DGFF Lipid Liga): Ich hoffe einfach, dass selbst dann, wenn es Kritik an dieser Studie gibt, uns Klinikern Glauben geschenkt wird, dass wir eine optimale LDL-Senkung bei diesen Hochrisikopatienten brauchen. Man besteht halt nicht aus einem Gen. In der Familie, die mich jetzt aktuell so schockiert hat, hatten mich die Kinderkliniker angerufen, weil ein 12-Jähriger zur ACVB-Operation unterwegs war; ich habe dann die Erwachsenen bekommen. Da war der 19-jährige Bruder halt vorher mit einer ACVB-Operation aufgetreten, weil leider Gottes die Eltern jeweils eine familiäre Hypercholesterinämie hatten. Es ist also manchmal sehr unterschiedlich, wie früh so etwas auftritt, weil beide Kinder ja nun mal nicht geraucht haben und es der eine mit 19 und der andere mit 12 Jahren bekommen hat.

Aber auch, wenn wir in diese Patienten alles an Medikation hineingeben, haben wir aktuell keine zufriedenstellenden Werte, selbst mit der Apherese, die ja auch im Mittel, wenn man die Kroon-Formel anwendet, Zielwerte nicht erreichen lässt. Auch bei zweimal wöchentlicher Apherese glaube ich nicht, dass wir in der Regel einen konstant guten LDL-Cholesterinwert vergleichbar mit Evinacumab haben. Und dann wird es sehr tragisch werden, wenn wir diese Medikation nicht bekommen. Falls also die Kritik an dieser Studie, die ich nachvollziehen kann, dazu führen würde, dass wir diese Medikation nicht bekommen, wäre das schrecklich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Klose.

Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH Gesellschaft): Ja, ich darf es noch mal aufgreifen. Es ist so ähnlich schon gesagt worden. – Der primäre Endpunkt, Frau Preukschat, war in der ELIPSE-Studie die LDL-Senkung, und diese Senkung ist ja maximal ab der achten Woche realisiert worden. Das war also eindeutig praktisch damit erfolgreich.

Zu Frau Einhart: Ob nun diese Patienten mit homozygoter Merkmalsform die klinischen Kriterien erfüllt haben, die wir jetzt in den Beispielen genannt haben, spielt, so denke ich, für die Studie keine Rolle. Da sollte einfach das Wirkprinzip geprüft werden, und das ist gelungen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Vogt.

(Herr Prof. Dr. Parhofer [ASIM]: Diesmal ist es nicht Frau Vogt, sondern Parhofer vom gleichen Computer!)

– Herr Professor Parhofer; ich habe heute Pech.

Herr Prof. Dr. Parhofer (ASIM): Ich will nur noch mal wirklich in den Vordergrund stellen, dass wir ja sehr, sehr gute Daten haben, die zeigen, dass das Langzeitüberleben dieser Patienten vom erreichten LDL-Cholesterin-Wert abhängt. Da gibt es wunderbare Daten sowohl aus den Niederlanden als auch aus Südafrika, die das ganz klar zeigen. Deswegen haben wir uns ja auch in dem EAS-Statement oder dem Konsensuspapier letztendlich dazu entschieden, dass eigentlich alle möglichen Ansätze zum Einsatz kommen sollten, um das LDL-Cholesterin so weit wie möglich abzusenken.

Dazu kommt das, was der Herr März vorhin schon gesagt hat, dass ein Teil der uns verfügbaren Ansätze – Statine, PCSK9-Hemmer, Ezetimib – bei einem Teil dieser Patienten aufgrund der zugrundeliegenden Genetik und Veränderungen eben gar nicht so gut funktioniert. Deswegen sind wir natürlich extrem froh, dass wir neben der Apherese jetzt das Evinacumab als zweiten Therapieansatz haben, das uns eben erlaubt, die Zielwerte zumindest ansatzweise zu erreichen.

Und wie alle anderen haben natürlich auch wir persönliche Erfahrungen. Da zeigt sich zum Beispiel auch bei uns bei einer Patientin, dass wir die Apherese-Häufigkeit jetzt von wöchentlich auf zweiwöchentlich strecken konnten. Meines Erachtens deckt sich das extrem mit der Erfahrung. Deswegen wäre es sehr, sehr traurig für unsere Patienten, wenn dieses Medikament sozusagen nicht mehr zur Verfügung stehen würde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Im Hinblick darauf, dass diese Substanz Potenzial hat, gibt es keine Frage. Wir beurteilen hier die Studie, die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt worden ist, und ich bin, so muss ich sagen, erschüttert, dass wir so viele tolle Patientenbeispiele lediglich gehört haben. Warum waren die nicht in der Studie? Warum sind die nicht eingeschlossen worden? Das wäre doch der richtige Punkt gewesen, diese Patienten, von denen Sie jetzt alle berichtet haben, in die Studie einzuschließen. Dann hätten wir gute Daten und wüssten, wo es langgeht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Einhart noch einmal.

Frau Dr. Einhart (AkdÄ): Mir geht es noch einmal darum, kurz auf LDL-C als unzweifelhaften Surrogatparameter einzugehen. Ich möchte daran erinnern, dass die CETP-Hemmer leider keinen oder sogar negativen Einfluss auf kardiovaskuläre Endpunkte hatten, sodass wir deshalb gerade bei einer neuen Wirkungsweise wie hier, wo eben nicht nur das LDL-C, sondern auch das HDL-C gesenkt wird und wir einfach nicht einschätzen können, welche patientenrelevanten Auswirkungen das hat, nicht einfach sagen sollten, LDL-C-Senkung sei gleich kardiovaskulärem Benefit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Preukschat, Sie haben jetzt Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Frau Dr. Preukschat: Ich versuche mich kurz zu fassen. Um es nochmals auf den Punkt zu bringen: Wir brauchen eine Studie, in der die Patienten im Vergleichsarm mit LDL-Apherese adäquat therapiert werden. Wir haben auch noch mal gehört, alle Patienten in dieser Studie wären zu Baseline für eine Apherese geeignet gewesen, haben die Kriterien gemäß EAS erfüllt. Diese Studie brauchen wir.

Ich kann an den pharmazeutischen Unternehmer nur appellieren, diese Studie noch durchzuführen, um dann hoffentlich einen Zusatznutzen zu zeigen, um einen adäquaten Preis für sein Arzneimittel zu bekommen. Wenn wir diese Studie haben, dann können wir uns darüber unterhalten, welche Endpunkte wir uns anschauen, welche Evidenz für ein Surrogat-LDL-C wir haben, ob wir Apheresefreiheit als Endpunkt berücksichtigen können. Natürlich kann ich nur noch mal wiederholen: Im Idealfall wollen wir auch kardiovaskuläre Endpunkte sehen. Ich kann es nur noch einmal unterstreichen: Auch wir finden es äußerst

bedauernd, dass bei dieser schweren Erkrankung und einem Medikament, das augenscheinlich doch irgendwie Potenzial zu haben scheint, diese Evidenz auch im Sinne der Patienten hier nicht vorliegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Teupen von der Patientenvertretung.

Frau Teupen: Vielleicht auch noch mal von uns: Wir hätten es natürlich auch gut gefunden, noch einmal die adäquate Versorgungssituation abzubilden.

Ich habe aber noch eine andere Frage, weil die Daten jetzt ja nicht in Dossier sind. Vielleicht können Sie, weil wir jetzt sehr viel von den Erwachsenen gesprochen haben, mit einem Satz noch einmal auf die Situation der Kinder eingehen. Gab es in der Altersgruppe zwischen 5 und 11 Jahren Sicherheitshinweise? Und noch eine Frage, weil das Thema war: Haben Sie eigentlich auch die Lebensqualität mit erhoben? Ich konnte es jetzt nicht genau nachrecherchieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das war eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Benkenstein, Sie hatten sich ohnehin gemeldet: Können Sie das mit beantworten?

Herr Benkenstein (Ultragenyx): Ich denke, Herr März kann zu einer anderen Frage mehr sagen als ich. – Frau Frick, wollen Sie?

Frau Frick (Ultragenyx): Um die Frage nach den Sicherheitshinweisen zu beantworten: Wir haben natürlich die Sicherheitsdaten für die pädiatrische Population auch im Modul 4 B dargestellt. Da hat sich aber nichts Auffälliges gezeigt. Von daher hat sich in der Studie das gute Sicherheitsprofil, das wir bei der ELIPSE-Studie schon gesehen haben, auch bei den Kindern bestätigt.

Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie nicht erhoben, da eben auch nach EAS-Consensus-Statement der wichtigste Parameter bei der HoFH die Senkung der LDL-C-Werte ist. Deswegen wurde in der Studie das Augenmerk eben darauf gelenkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wir müssen auch bald zum Ende kommen; ich sehe, es ist schon 12 Uhr. Jetzt hatten sich noch Frau Otte und Herr März sowie Frau Vogt oder Herr Professor Parhofer gemeldet. – Bitte schön.

Frau Dr. Otte (DGFF Lipid Liga): Erstens. Dass immer wieder der Surrogatparameter LDL da ist, finde ich furchtbar. Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie hat bei uns ja auch immer wieder jemand. Diese Menschen haben einen LDL-Wert etwa um 250 mg/dl und haben häufig sehr frühe Ereignisse. Eine Endpunktstudie bei Homozygoten, wo wir dann vielleicht einige junge Menschen wieder in die kardiovaskulären Ereignisse rennen lassen müssen, um zu beweisen, dass LDL-Cholesterinsenkung da entscheidend ist, finde ich, ehrlich gesagt, sogar unethisch.

Zweitens will ich zu den eben angesprochenen CETP-Hemmern noch Folgendes sagen: Das ist in erster Linie das Prinzip der HDL-Hebung und nicht der LDL-Cholesterinsenkung. Das war eher ein Nebeneffekt. In der Anacetrapib-Studie, bei der ich auch mitgemacht habe, weil ich bei diesem Medikament auch sehr kritisch war und wissen wollte, wie es ist, konnte die Senkung der kardiovaskulären Ereignisse allein durch die geringe LDL-Cholesterinsenkung von 20 Prozent erreicht werden, eben durch die LDL-Cholesterinsenkung. CETP-Hemmer, die Nebenwirkungen hatten, bewirkten einen Off-Target-Effekt: Das Medikament hatte also nicht durch die eigentliche Wirkung der HDL-Hebung Nebenwirkungen bewirkt, sondern durch einen Blutdruckanstieg. Darum möchte ich das CETP jetzt eigentlich gar nicht als Beweis genannt bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt kommen noch Herr März und Frau Vogt; außerdem hat sich noch Herr Rascher gemeldet. – Bitte schön, Herr März.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH Gesellschaft): Ich will noch einmal kurz an das anknüpfen, was Frau Otte gesagt hat.

Ich erinnere mich gut an eine Zeit, als die LDL-Apherese genauso umstritten war wie jetzt das Thema Evolocumab und viele Skeptiker gesagt haben, es gebe gar keine Endpunktdaten usw. Jetzt akzeptieren wir die LDL-Apherese als Therapie. Und die Pointe an der ganzen Geschichte ist, dass Frau Steinhagen-Thiessen vor vielen, vielen Jahren vehement versucht hat, eine Endpunktstudie „Apherese vs. keine Apherese“ aufzusetzen und die Ethikkommission in Berlin dies aus ethischen Gründen entschieden zurückgewiesen hat. Wenn man also das für bare Münze nimmt, was die Ethikkommission damals gesagt hat, dann darf man jetzt mit Evinacumab keine Endpunktstudie machen. Das ist also der eine Punkt: Das waren damals ethische Gründe.

Und wer Antikörper gegen Angiopoetin 3 mit dem CETP vergleicht, der vergleicht eigentlich Äpfel mit Birnen, weil das völlig unterschiedliche Therapieansätze sind. Der CETP-Hemmer verstopft den Transport von Cholesterin aus peripheren Geweben in die Leber und kann damit schon aus biochemischen Gründen keine negative Cholesterinbilanz des Körpers bewirken. Das macht Evinacumab nicht, und das ist der Grund, weshalb auch CETP-Hemmer in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte neben dem Off-Target-Effekt neutral waren.

Es gibt aus der Geschichte der Lipidologie ein Prinzip, das bei homozygoter FH angewandt wurde; das ist das Probuco. Das Probuco hat seinerzeit die Xanthome bei diesen Patienten zum Einschmelzen gebracht, also den reversen Cholesterintransport aktiviert, ganz klar. Und es bewirkte, das HDL-Cholesterin zu senken. Also, die Geschichte mit dem HDL ist nicht so einfach; man kann jetzt nicht auf ein Medikament auch noch draufklopfen, weil es HDL senkt. Das habe ich mit Jürgen Schäfer in Marburg durch In-vivo-Experimente gezeigt. Eine HDL-Senkung kann sehr wohl indikativ für eine Aktivierung des reversen Cholesterintransports sprechen – kann, muss nicht.

Herr Zahn (Stellv. Vorsitzender): Frau Vogt oder Herr Professor Parhofer? – Herr Parhofer.

Herr Prof. Dr. Parhofer (ASIM): Ich will das von Frau Einhart Angesprochene auch noch mal ganz kurz aufgreifen. Ich meine, das kann man nicht in einen Topf werfen, zumal sie ja eine genetische Vorlage haben, die zeigt, dass eben Leute mit einer verminderten Funktion von ANGTL3 niedrigere kardiovaskuläre Ereignisraten haben, und das ist bei CETP-Inhibitoren eine ganz andere Story. Insofern glaube ich, dass man das hier nicht so in einen Topf werfen kann und dass man, weil es eben diese Vorlage gibt, das sehr wohl als Argument für eine gute LDL-Senkung mit Evinacumab nehmen kann, obwohl gleichzeitig das HDL-Cholesterin etwas verringert wird.

Herr Zahn (Stellv. Vorsitzender): Herr Rascher noch einmal, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich möchte noch einmal auf die wichtigen klinischen Endpunkte zu sprechen kommen. In der Studie, die wir zu beurteilen haben, hat die Hälfte der Patienten keine Arteriosklerose-Zeichen, und das ist das, was kritisiert wird.

Wir haben genug Beispiele gehört, dass es offensichtlich auch eine ausreichende Zahl von Patienten gibt, die Arteriosklerose haben. Man kann mit den Medikamenten dann zeigen, dass diese Arteriosklerose weniger wird, dass sie nicht voranschreitet. Man muss nicht soundso viele Kinder sterben lassen, wie das hier behauptet worden ist. Ich glaube, wir müssen dahin kommen, dass wir subtile klinische Endpunkte für unsere Patienten brauchen.

Herr Zahn (Stellv. Vorsitzender): Weitere Wortmeldungen liegen mir nicht vor. Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit, diese lange Diskussion zusammenzufassen, wenn er möchte. – Herr Schulze, dann haben Sie das Wort.

Herr Schulze (Ultragenyx): Ich glaube, wir haben hier heute eine sehr lebhafteste, engagierte Diskussion erlebt. Vielen Dank dafür erst einmal allen Beteiligten.

Bei aller Kritik an der Studie muss man wohl feststellen, dass durchaus Evidenz bereits vorliegt, die auch an dem anknüpft, was hier heute diskutiert worden ist, nämlich dem dringenden Bedarf dieser schwer betroffenen Patienten an therapeutischer Innovation. Die Evidenzgenerierung ist noch nicht abgeschlossen, sondern geht natürlich weiter.

Wir haben hier heute auch sehr viel über Lipoprotein-Apherese gesprochen. Ich glaube, man muss auch an dieser Stelle festhalten, dass die Lipoprotein-Apherese therapeutischer Standard und auf jeden Fall Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist und dass es äußerst deutliche Evidenz dafür gibt, dass die HoFH mindestens einmal, häufig aber sogar zweimal pro Woche eine Lipoprotein-Apherese erfordert, sofern die Patienten nicht mit Evinacumab behandelt werden; denn die Diskussion und die vorliegende Evidenz haben untermauert, dass Evinacumab diesen Patienten häufig die Lipoprotein-Apherese ersparen kann oder es zumindest die Frequenz, in der diese Apherese verabreicht wird, zu reduzieren vermag, was unserer Ansicht nach einen erheblichen therapeutischen Benefit für die Patienten und auch einen Gewinn an Lebensqualität darstellt. Das ist meines Erachtens heute durch die zahlreichen Wortmeldungen aus der deutschen Behandlungsrealität auch sehr deutlich geworden. – Danke.

Herr Zahn (Stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schulze, für dieses Schlusswort. – Ich möchte mich bei Ihnen allen bedanken. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, nun in die weitere Debatte und Diskussion einfließen wird. Ich möchte mich bei Ihnen allen bedanken, insbesondere aber bei den Klinikern, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben.

Hiermit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag und sage, weil ich Hamburger bin: Tschüss! – Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 12:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-240-z Evinacumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Evinacumab

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern ab 5 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

LDL-Apherese

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

LDL-Apherese:

Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren

Ezetimib:

- Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben
- IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach 35 a SGBV

Für Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegen folgende Beschlüsse vor:

- Evolocumab vom 16. Juni 2022
- Evolocumab vom 9. März 2016

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III

35. Lipidsenker
35a. Evolocumab

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evinacumab C10AX17 Evkeeza®	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 und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). (FI Evkeeza®)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist</p> <p><u>Primäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><i>Pharmakodynamische Eigenschaften; Klinische Wirksamkeit: Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre)</i> <i>Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. [...] Gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin in Erwachsenen. [...]</i> <i>Es waren keine Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei den untersuchten endokrinen Parametern [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] feststellbar. Im Vergleich zu Placebo wurden keine Unterschiede in der Entwicklung, keine</i></p>

	<p>Änderungen im Volumen der Hoden und keine Unterschiede in den Tanner-Stadien beobachtet. Die Power der Studie, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, war gering. Die Langzeit-Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht nachgewiesen.</p> <p>(FI Pravastatin AbZ 2018-09)</p>
<p>Atorvastatin C10AA05 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u></p> <p>Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.</p> <p>Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u></p> <p>zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></p> <p><i>In einer 3-jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung [...] sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren</u></p> <p><i>[...] In eine zweite offene, einarmige Studie wurden 271 Jungen und Mädchen mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 6 bis 15 Jahren aufgenommen und bis zu 3 Jahre lang mit Atorvastatin behandelt. Für eine Aufnahme in die Studie musste eine bestätigte HeFH und ein Baseline-LDL-C-Wert ≥ 4 mmol/l (ca. 152 mg/dl) vorliegen. An der Studie nahmen 139 Kinder mit Tanner-Entwicklungsstadium 1 teil (im Allgemeinen im Alter von 6 bis 10 Jahren). Bei Kindern unter 10 Jahren betrug die Initialdosis Atorvastatin (einmal täglich) 5 mg als Kautablette. Kinder ab 10 Jahren erhielten eine Initialdosis von 10 mg Atorvastatin (einmal täglich).</i></p> <p><i>Bei allen Kindern konnte die Dosis erhöht werden, um einen LDL-C-Zielwert von $< 3,35$ mmol/l zu erreichen.[...]. Der mittlere (+/- SD) Baseline-LDL-C-Wert lag bei 6,12 (1,26) mmol/l, d. h. ca. 233 (48) mg/dl. [...]. Die Daten zeigten keinen Hinweis auf eine Auswirkung des Arzneimittels auf die Parameter für Wachstum und Entwicklung (d. h. Größe, Gewicht, BMI, Tanner-Stadium, Prüferbeurteilung von Reife und Entwicklung insgesamt) bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH, die im Rahmen der 3-jährigen Studie mit Atorvastatin behandelt wurden. Es wurden keine prüferbeurteilten Arzneimittelwirkungen auf Größe, Gewicht oder BMI nach Alter oder Geschlecht pro Termin festgestellt.</i></p>

	<p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren</u> <i>In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die in eine offene Phase übergang, wurden 187 Jungen und Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...], die an heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin (n = 140) oder Placebo (n = 47) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. [...] In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyceriden und Apolipoprotein B. [...] Eine weitere Kinderstudie mit Atorvastatin im Vergleich zu Colestipol bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 18 Jahren zeigte, dass in der Woche 26 Atorvastatin (n = 25) im Vergleich zu Colestipol (n = 31) zu einem signifikanten (p < 0,05) Abfall des LDL-C führte. In einer Compassionate-Use-Studie wurden Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (einschließlich homozygoter Hypercholesterinämie) behandelt. [...]. Die Studie ging über drei Jahre und das LDL-Cholesterin wurde um 36 % gesenkt. Langzeiterfahrungen zu den Auswirkungen einer Atorvastatintherapie in der Kindheit auf eine verringerte Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen nicht vor. [...]</i></p> <p>(FI Atorvastatin Hennig® 2023-03)</p>
<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p><u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> <i>Vor Beginn einer Behandlung mit Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sollten die Patienten auf eine cholesterinarme Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung beibehalten werden sollte. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 20 mg Fluvastatin. Dosisanpassungen sollten im Abstand von 6 Wochen erfolgen.[...] Die maximale Tagesdosis beträgt 80 mg Fluvastatin entweder durch Gabe von 40 mg zweimal täglich oder als Fluvastatin 80 mg Retardtablette einmal täglich. Die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure, Colestyramin oder Fibraten wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> <u>Kinder und Jugendliche</u> <u>Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> <i>Bei Patienten unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit nicht über einen Behandlungszeitraum von mehr als zwei Jahren untersucht. Es liegen keine Daten zur physischen, intellektuellen und sexuellen Reifung bei Langzeitbehandlung vor. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Fluvastatin im</i></p>

	<p><i>Kindesalter zur Reduzierung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht [...]. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht [...]. Bei präpubertären Kindern sollten vor Einleitung der Behandlung die potenziellen Risiken und Vorteile sorgfältig bewertet werden, da für diese Gruppe nur sehr beschränkte Erfahrungen vorliegen.</i></p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> <i>Es liegen keine Daten über die Anwendung von Fluvastatin bei Patienten mit der sehr seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie vor.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9-16 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in 2 offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) erhielten Fluvastatin [...].</i> <i>In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Jungen im Alter von 9-12 Jahren [...] aufgenommen. [...]</i> <i>In die zweite Studie wurden 85 männliche und weibliche Patienten im Alter von 10-16 Jahren aufgenommen [...]. [...]</i> <i>In der ersten Studie (mit präpubertären Jungen) senkte Fluvastatin [...] die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 21 % bzw. 27 %. [...]. In der zweiten Studie (mit pubertären oder postpubertären Mädchen und Jungen) senkte [...] Fluvastatin die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 22 % bzw. 28 %. [...]. [...]</i></p> <p>(FI Fluvastatin ratiopharm® 2021-11)</p>
<p>Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin Crestor®</p>	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u> Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>[...] Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften</u></p>

	<p><u>Kinder und Jugendliche</u> Die Wirkung von einmal täglich 20 mg Rosuvastatin versus Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Cross-Over-Studie bei 14 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Studie beinhaltete eine aktive 4-wöchige Diät-Einführungsphase, in der die Patienten mit 10 mg Rosuvastatin behandelt wurden, eine Cross-Over-Phase, die aus einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin bestand, vorausgegangen oder gefolgt von einer 6-wöchigen Placebo-Behandlung und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase, in der alle Patienten mit 20 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Patienten, die die Studie mit Ezetimib oder Apherese-Therapie begonnen hatten, setzten ihre Behandlung während der kompletten Studie fort. Es wurde eine statistisch signifikante ($p = 0,005$) Reduktion von LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl oder 2,2 mmol/l) nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es traten statistisch signifikante Senkungen bei Gesamt-C (20,1 %, $p = 0,003$), nonHDL-C (22,9 %, $p = 0,003$) und ApoB (17,1 %, $p = 0,024$) auf. Ebenfalls wurden Senkungen bei TG, LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C und ApoB/ApoA-1 nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, verglichen mit Placebo, festgestellt. Die Reduktion von LDL-C nach 6-wöchiger Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, die auf eine 6-wöchige Behandlung mit Placebo folgte, wurde während einer 12-wöchigen kontinuierlichen Therapie aufrechterhalten. [...]</p> <p>(FI Rosuvastatin Crestor® 2023-07)</p>
<p>Simvastatin C10AA01 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg pro Tag als Einzeldosis [...]. Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10 – 40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. [...] Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern im vorpubertären Alter ist begrenzt.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie [...] untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten entsprach. Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht. In dieser limitierten</p>

	<p>kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung [...] beobachtet. Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. [...]</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u></p> <p>In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten [...] im Alter zwischen 10 und 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Plazebo. [...] Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Plazebo. Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. [...] Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin [...] führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDLCholesterinwertes um 36,8 % (Plazebo: 1,1 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4 % (Plazebo: 0,5 %) und der medianen Triglyzeridwerte um 7,9 % (Plazebo: 3,2 %) sowie zu einer Erhöhung der mittleren HDL-Cholesterinwerte um 8,3 % (Plazebo: 3,6 %). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit HeFH sind nicht bekannt. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.</p> <p>(FI Simva-Hennig® 2023-02)</p>
<p>Pitavastatin C10AA08 LIVAZO</p>	<p>Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u>, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren: Die Anwendung von Livazo bei Kindern sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie durchgeführt werden und der Therapiefortschritt sollte regelmäßig überprüft werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 1 mg einmal täglich. [...] Bei Kindern ab 10 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 4 mg. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitavastatin STADA bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkung auf Wachstum und sexuelle Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren vor, die Livazo einnehmen. [...]</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, plazebokontrollierten Studie NK-104-4.01EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6</p>

	<p><i>Jahre und < 17 Jahre) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie [...] 12 Wochen lang Pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg oder Placebo täglich. Zu Studienbeginn war bei den meisten Patienten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert worden [...]. Durch Pitavastatin 1, 2 und 4 mg wurde der mittlere LDL-C-Wert um 23,5 %, 30,1 % bzw. 39,3 % gesenkt, verglichen mit 1,0 % für Placebo. In einer 52-wöchigen offenen Verlängerungs- und Sicherheitsstudie NK-104-4.02EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre alt) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie 52 Wochen lang Pitavastatin. [...] Die Mehrzahl der Patienten (n = 103) wurde auf täglich 4 mg Pitavastatin hochtitriert. Das mittlere LDL-C war am Endpunkt in Woche 52 um 37,8 % reduziert. [...] Die Senkung des mittleren LDL-C-Werts am Endpunkt in Woche 52 betrug 40,2 % für Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 10 Jahren (n = 42), 36,7 % für Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 16 Jahren (n = 61) und 34,5 % für Patienten im Alter von ≥ 16 bis < 17 Jahren (n = 9). [...]. Darüber hinaus war der mittlere Gesamtcholesterin-Wert am Endpunkt in Woche 52 um 29,5 % und der mittlere Triglyzerid-Wert um 7,6 % gesunken. [...]</i></p> <p><i>Der Pädiatrieausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Pitavastatin bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren und bei der Behandlung von Kindern aller Altersklassen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie gewährt.</i></p> <p>(FI Livazo 2023-02)</p>
<p>Lovastatin C10AA02 Lovastatin ratiopharm®</p>	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist.</p> <p><u><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i></u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Kindern ist bisher noch nicht hinreichend nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben. Dosierungsempfehlungen können jedoch nicht gegeben werden.</i></p> <p><u><i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</i></u> <i>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</i> <i>Bei Patienten mit der seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie ist die Wirksamkeit von Lovastatin herabgesetzt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Patienten keine funktionierenden LDL-Rezeptoren besitzen. Unter Lovastatin kommt es bei diesen homozygoten Patienten allem Anschein nach mit höherer Wahrscheinlichkeit als sonst zu einem Anstieg der Serumtransaminasen (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <p><u><i>Kinder und Jugendliche</i></u> <i>In limitierten kontrollierten Studien [...] gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen oder [...] Mädchen. [...] Lovastatin wurde weder bei präpubertären Kindern noch [...] bei Patienten unter 10 Jahren hinreichend untersucht.</i></p>

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 132 Jungen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 48 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 67) oder Placebo (n = 65). [...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 19,3 %, den mittleren LDL-Wert um 24,2 % und die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 21 % signifikant. Ähnlich erhielten in einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie 54 Mädchen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren, [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 24 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 35) oder Placebo (n = 19). [...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 22,4 %, den mittleren LDL-Wert um 29,2 %, die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 24,4 % und die mittleren Triglyzeridwerte um 22,7 % signifikant. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Lovastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.

(FI Lovastatin ratiopharm® 2023-03)

Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)

Colesevelam
C10AC04
Cholestagel®

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-)Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cholestagel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 und 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Sicherheit und die Wirkung von täglich 1,9 g bzw. 3,8 g Cholestagel in einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 194 Jungen und Mädchen [...] im Alter von 10 – 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei einer stabilen Statindosis (47 Patienten, 24 %) oder behandlungsnaiv in Bezug auf lipidsenkende Behandlungen (147 Patienten, 76 %) untersucht. Bei allen Patienten zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 11 % bei 3,8 g/ Tag und 4 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Erhöhung von 3 % in der Placebogruppe. Bei Statin-naiven Patienten unter Monotherapie zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 12 % bei 3,8 g/Tag und 7 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Senkung von 1 % in der Placebogruppe [...]. Es wurden keine signifikanten Effekte auf das Wachstum, die sexuelle Reife, die Spiegel fettlöslicher Vitamine oder die Gerinnungsfaktoren festgestellt, und das Profil der

	<p><i>Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem der Placebogruppe. Cholestagel wurde bisher in klinischen Prüfungen nicht direkt mit anderen Gallensäuren- Komplexbildnern verglichen. Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, die zeigen konnten, ob eine Monotherapie mit Cholestagel oder eine Kombinationstherapie Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität aufweist.</i></p> <p>(FI Cholestagel® 2021-01)</p>
<p>Colestyramin C10AC01 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. - Colestyramin als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. <p>[...]</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Für Kinder wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet [...]. Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen gering zu halten, ist es sinnvoll, die Behandlung bei Kindern immer mit einer Dosis/Tag zu beginnen. Anschließend sollte die Dosis schrittweise alle 5-7 Tage bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden.</p> <p>(FI Colestyramin-ratiopharm® 2021-02)</p>
<p>Andere Lipidsenker</p>	
<p>Ezetimib C10AX09 Ezetrol®</p>	<p><u>Primäre Hypercholesterinämie</u> EZETROL ist zusammen mit einem HMGC0A-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.</p> <p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.</p>

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei **Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie**. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden [...] beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Wenn EZETROL zusammen mit einem Statin verordnet wird, sind die Dosierungsempfehlungen für die Anwendung des Statins bei Kindern zu beachten. [...]

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie untersucht. [...]

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].

[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

[...]

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 138 Patienten (59 Jungen und 79 Mädchen) zwischen 6 und 10 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten zwischen 3,74 und 9,92 mmol/l über einen Zeitraum von 12 Wochen randomisiert entweder EZETROL 10 mg oder Placebo. Nach 12 Wochen führte EZETROL im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Erniedrigung von Gesamtcholesterin (– 21 % vs 0 %), LDL-Cholesterin (– 28 % vs – 1 %), Apo-B (– 22 % vs – 1 %) und non-HDL-Cholesterin (– 26 % vs 0 %). [...]

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33

Ezetimib/
Simvastatin
C10BA02
Inegy®

Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

(FI Ezetrol® 2021-01)

[...]

Hypercholesterinämie

INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei **Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie**. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten.

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.

Jugendliche ab 10 Jahren: [...] Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (im Alter von 10 bis 17 Jahren) ist begrenzt. [...] Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg pro Tag am Abend [...]

Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].

[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit

heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

(FI Inegy® 2023-07)

Ezetimib/
Atorvastatin
C10BA05
Atozet®

[...]

Hypercholesterinämie

Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei **erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie**. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atozet bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften:

[...] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Atozet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Hypercholesterinämie und gemischter Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

(FI Atozet® 2023-07)

PCSK9-Inhibitoren

Evolocumab
C10AX13
Repatha

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und bei **Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Dosierung: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter

Die empfohlene Anfangsdosis ist 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

(FI Repatha, 2023-03)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-240z (Evinacumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 30. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

ASCVD	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCS	Canadian Cardiovascular Society
ECRI	Emergency Care Research Institute
FH	familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hefh	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
Hofh	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mAbs	monoklonale Antikörper
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SAE	serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEAE	treatment-emergent adverse events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	weighted mean difference

1 Indikation

Senkung des LDL-C Spiegels bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 Jahren bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *homozygote familiäre Hypercholesterinämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.10.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1149 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Zhang Q et al., 2022 [2].

Latest clinical evidence about the effect of PCSK9 monoclonal antibodies in patients with familial hypercholesterolaemia: an updated meta-analysis

Fragestellung

to investigate the clinical effect of PCSK9 mAbs in patients with familial hypercholesterolemia

Methodik

Population:

- patients with FH

Intervention:

- PCSK9

Komparator:

- K.A.

Endpunkte:

- percentage change in LDL-C and the incidence rates of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 7 July 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ultimately, a total of 2188 patients were included from 11 literature articles [14–23], including 1469 patients in the PCSK9 mAb group and 719 patients in the control group



Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis

Author	Year	Country	Sample size		Average age, mean(SD)		Male, No. (%)		Race, White, n(%)		History of coronary artery disease		Regimens		Diagnosis	Types of PCSK9 inhibitor
			E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C		
Stein et al. a(1)	2012	Multicentre	5	6	NA	39.0	NA	5 (83)	NA	6 (100)	NA	NA	50 mg SC on days 1, 29, and 43	Placebo on days 1, 29, and 43	HeFH	Alirocumab
Stein et al. b(1)	2012	Multicentre	5	6	NA	39.0	NA	5 (83)	NA	6 (100)	NA	NA	100 mg SC on days 1, 29, and 43	Placebo on days 1, 29, and 43	HeFH	Alirocumab
Stein et al. c(1)	2012	Multicentre	5	6	NA	39.0	NA	5 (83)	NA	6 (100)	NA	NA	150 mg SC on days 1, 29, and 43	Placebo on days 1, 29, and 43	HeFH	Alirocumab
Stein et al. a(2)	2012	USA and Canada	15	15	51.3 (7.7)	51.9 (9.6)	9 (60)	9 (60)	14 (93)	14 (93)	8	7	150 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	Alirocumab
Stein et al. b(2)	2012	USA and Canada	16	15	52.9 (11.2)	51.9 (9.6)	9 (56)	9 (60)	15 (94)	14 (93)	6	7	200 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	Alirocumab
Stein et al. c(2)	2012	USA and Canada	15	15	54.3 (9.6)	51.9 (9.6)	7 (47)	9 (60)	15 (100)	14 (93)	7	7	300 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	Alirocumab
Stein et al. d(2)	2012	USA and Canada	16	15	56.3 (10.2)	51.9 (9.6)	13 (81)	9 (60)	15 (94)	14 (93)	4	7	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Kastelein et al. a	2015	North America, Europe, and South Africa	323	163	52.1 (12.9)	51.7 (12.3)	180 (55.7)	94 (57.7)	300 (92.9)	144 (88.3)	147	78	75/150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Kastelein et al. b	2015	Europe	167	82	53.2 (12.9)	53.2 (12.5)	86 (51.5)	45 (54.9)	164 (98.2)	80 (97.6)	58	31	75/150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Robinson et al.	2015	Africa, Europe, and North and South America	276	139	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HoFH	Alirocumab
Ginsberg et al.	2016	Canada, the United States, the Netherlands, Russia, and South Africa	72	35	49.8 (14.2)	52.1 (11.2)	35 (48.6)	22 (62.9)	64 (88.9)	30 (85.7)	31	22	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Moriarty et al.	2016	USA and Germany	41	21	59.5 (9.2)	57.0 (10.5)	26 (63.4)	10 (47.6)	39 (95.1)	21 (100)	35	14	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Blom et al.	2020	Multicentre	45	24	42.3 (14.1)	45.4 (15.8)	21 (46.7)	13 (54.2)	36 (80.0)	18 (75.0)	21	9	150 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Alirocumab
Raal et al. a	2012	North America, Western Europe, Hong Kong, Singapore, and South Africa	55	56	47.6 (13.6)	49.3 (11.3)	30 (54.5)	24 (42.9)	48 (87.3)	48 (85.7)	11	10	350mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	Evolocumab
Raal et al. b	2012	North America, Western Europe, Hong Kong, Singapore, and South Africa	56	56	51.8 (13.0)	49.3 (11.3)	35 (62.5)	24 (42.9)	52 (92.9)	48 (85.7)	14	10	420mg SC Q4W	Placebo Q4W	HoFH	Evolocumab
Raal et al. a	2015	Australia, Asia, Europe, New Zealand, North America, and South Africa	110	54	52.6 (12.3)	51.1 (14.2)	66 (60)	29 (54)	NA	NA	38	16	140 mg SC Q2W	Placebo Q2W	HeFH	Evolocumab
Raal et al. b	2015	Australia, Asia, Europe, New Zealand, North America, and South Africa	110	55	51.9 (12.0)	46.8 (12.1)	64 (58)	31 (56)	NA	NA	39	10	420 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	evolocumab
Raal et al.	2015	North America, Europe, the Middle East, and South Africa	33	16	30.0 (12.0)	32.0 (14.0)	17 (48)	8 (50)	29 (88)	15 (94)	15	6	420 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	evolocumab
Santos et al.	2020	North America, Latin America, Europe, and the Asia-Pacific region	104	53	13.7 (2.3)	13.7 (2.5)	43 (41)	26 (49)	89 (86)	44 (83)	NA	NA	420 mg SC Q4W	Placebo Q4W	HeFH	evolocumab

Qualität der Studien:

- Alle Studien mit geringem Verzerrungspotential bewertet

Studienergebnisse:

- Percentage change of LDL-C
 - Ten studies (16 trial comparisons) [15–24] reported the percentage change in LDL-C in patients with FH. This meta-analysis showed that compared with placebo, PCSK9 mAb reduced the level of LDL-C in FH patients (WMD = -45.52 , 95% CI: -49.70 to -41.34 , $I^2 = 99.6\%$), as shown in Figure 2. The random effect model was applied, and the heterogeneity was high. Thus, we performed the following subgroup analyses to explore the sources of heterogeneity.
- Subgroup analysis
 - The subsequent subgroup analysis showed that compared to HoFH patients (WMD = -33.99 , 95% CI: -38.15 to -29.82 , $I^2 = 46.2\%$), the change in LDL-C in patients with HeFH was more significant (WMD = -47.18 , 95% CI: -51.49 to -42.86), as shown in Figure 3. In addition, compared with alirocumab (WMD = -43.68 , 95% CI: -48.83 to -38.52), there was a more significant reduction in LDL-C with evolocumab (WMD = -48.56 , 95% CI: -56.18 to -40.94), as shown in Figure 4.

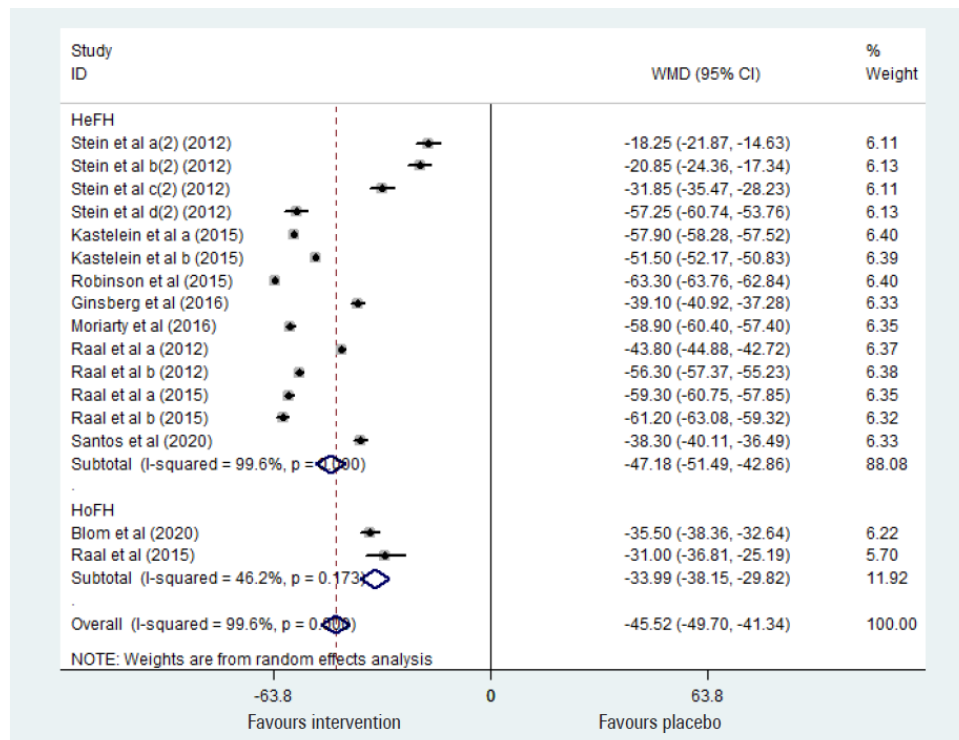


Figure 3. Comparison of the percentage change of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between the experimental and control groups (subgroup analysis according to types of FH). WMD — weighted mean difference

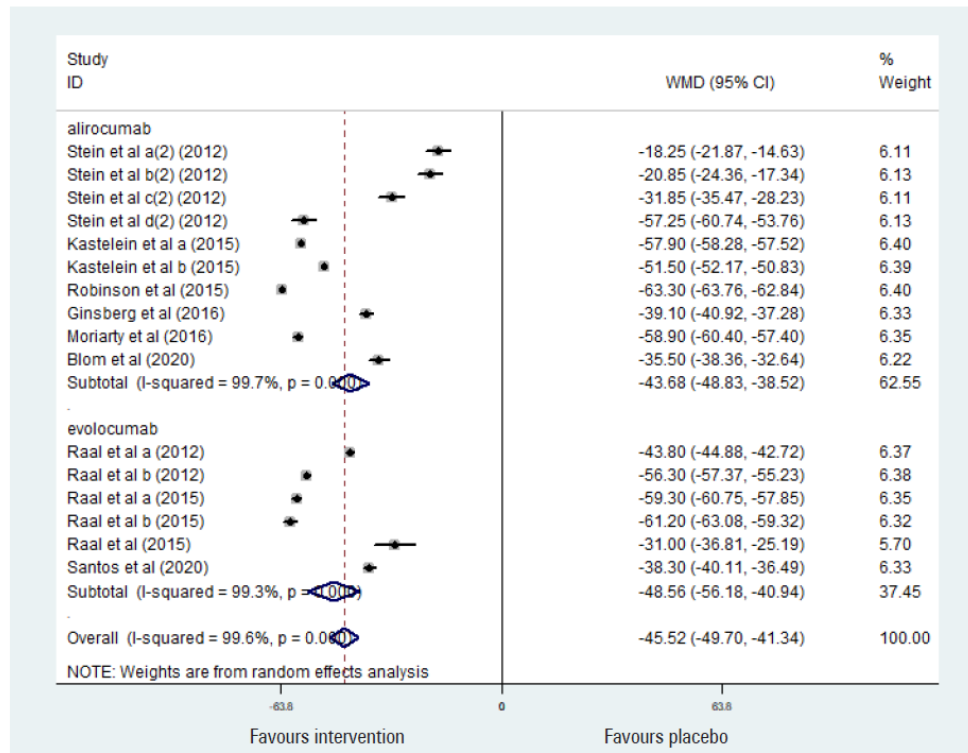


Figure 4. Comparison of the percentage change of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between the experimental and control groups (subgroup analysis according to types of PCSK9 mAb). WMD — weighted mean difference; CI — confidence interval

Anmerkung/Fazit der Autoren

The limitations of our meta-analysis include the following: (1) There was a high probability of publication bias on changes in LDL-C among the included articles. (2) There was no uniformity in the PCSK9 mAb doses and time of application, which will introduce deviations among study outcomes. (3) The heterogeneity was high regarding the percentage change of LDL-C. (4) Almost 80% of the individuals in the samples were white, so the use of PCSK9 mAbs in other ethnic groups needs to be studied. (5) Short- and long-term indicators were lacking to evaluate the preventive effects of PCSK9 mAbs in patients with FH. Short-term changes in LDL-C cannot represent long-term outcomes and therefore require extended follow-up to determine the patient's outcome. However, due to the limitations of quantity, quality, and data from the articles, further large-scale and even global studies are required.

In summary, our meta-analysis demonstrated that PCSK9 mAbs reduce the percentage change in LDL-C. In addition, there was no significant difference between the experimental and placebo groups in the incidence of TEAEs and SAEs.

Methodische Anmerkungen

Es wurden drei Studien eingeschlossen, in denen Personen mit Hofh behandelt worden waren. Das Durchschnittsalter in diesen Studien lag zwischen 40 und 50 Jahren, was darauf hindeutet, dass nicht nur Personen mit Hofh eingeschlossen waren. Es gibt keine Subgruppenanalyse für die pädiatrische Population.

3.3 Leitlinien

Brunham LR et al., 2018 [1].

Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia:
Update 2018

Zielsetzung/Fragestellung

These recommendations are aimed to provide a reasonable and practical approach to care for specialists and allied health professionals obliged with the duty of bestowing optimal care to patients and families, and can be subject to change as scientific knowledge and technology advance and as practice patterns evolve.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Patientenbeteiligung nicht dargelegt.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- between the year 2014 (the year of the publication of the first CCS Position Statement on FH3 and April 2018

LoE

- The quality of evidence was classified as High (further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect), Moderate (further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate), Low (further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), and Very Low (estimate of the effect is very uncertain).

GoR

- Two qualifiers were used for strength of recommendations: “Strong” (desirable effects clearly outweigh undesirable effects or clearly do not) and “Conditional”, when trade-offs are less certain because of low-quality evidence or because the evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced. All recommendations begin with we recommend (where strength and quality of evidence are strong) or we suggest (where strength and quality of evidence is not strong).

Empfehlungen

Management of FH in Adults

Overall goals of treatment

Although several prospective studies have shown that lifetime exposure to high levels of atherogenic apolipoprotein (apo) B-containing lipoproteins dramatically increases ASCVD risk in patients with FH, no randomized trials exist to support that reducing LDL-C should

be the primary target in patients with FH, nor is there evidence for a specific LDL-C goal. Extrapolating from the general population, the therapeutic goal for patients with FH without ASCVD is a 50% reduction from baseline (untreated LDL-C) and LDL-C < 3.5 mmol/L.²³ Some suggest that a reasonable therapeutic goal for primary prevention in adults with FH is to reach a goal of LDL-C < 2.5 mmol/L.² In patients with FH with established ASCVD, the CCS guideline currently recommends a goal of LDL-C < 2.0 mmol/L or noneHDL-C < 2.6 mmol/L.⁹ Accordingly, as discussed in the Pharmacologic Therapies section below, LDL-C goals will require individualization.

Lifestyle factors

Increasing evidence suggests that lifestyle-related risk factors such as smoking, a low-quality diet, physical inactivity, suboptimal fitness levels, abdominal obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes are associated with accelerated atherosclerosis and long-term cardiovascular risk in patients with FH. Thus, patients with FH and their families would benefit from lifestyle management education, including advice regarding diet, exercise, and correction of sedentary behaviours, weight control, blood pressure control, diabetes control, and smoking cessation. However, conclusive data regarding the effectiveness of dietary interventions in FH are unavailable.^{3,9}

RECOMMENDATION

7. We suggest that patients with FH adopt a healthy lifestyle as recommended by the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidemias⁹ (Weak Recommendation, Low-Quality Evidence).

Values and preferences. Non-lipid cardiovascular disease risk factors amplify the already high risk in patients with FH and should be managed.

Pharmacologic therapies

Randomized controlled trials on the reduction in cardiovascular events with the use of lipid-lowering agents for FH do not exist. Historical cohort data from the Netherlands FH registry shows that statin-treated patients with FH had cardiovascular outcomes similar to an age- and sex-matched population without FH.³⁰ In addition, several prospective cohort studies have shown that initiation of statin therapy in patients with FH is associated with a reduction in carotid intima-media thickness in adults and children.^{29,31} Thus, despite the limited evidentiary basis, statins are the drug class of choice for FH, on the basis of landmark trials in the non-FH population that have shown that statins are the best treatment available for lowering LDL-C in patients with increased ASCVD risk. A recent analysis from the Dutch screening program for FH revealed that treatment with moderate- or high-intensity statins conferred a 44% relative risk reduction in ASCVD and mortality, compared with patients who did not use statins.³⁰

The addition of adjunctive agents is recommended on an individualized basis to reach the desired LDL-C levels. In patients with FH in whom the target LDL-C level cannot be achieved with statin monotherapy, or when high doses of statins are not tolerated because of adverse effects, the combination of a lower dose of statins with ezetimibe can be an alternative. The combination of a statin with a bile acid sequestrant can also be used to achieve LDL-C target levels in patients with FH. Bile acid sequestrants can have adverse gastrointestinal effects, increase triglyceride levels, and reduce the intestinal absorption of many drugs, limiting their clinical use.

Inhibitors of proprotein convertase kexin/subtilisin type 9 (PCSK9) have emerged as a promising target for lowering LDL-C levels to reduce the risk of ASCVD in patients with FH.

Health Canada has approved 2 PCSK9 monoclonal antibodies administered subcutaneously (alirocumab 75 or 150 mg every 2 weeks or 300 mg every month and evolocumab 140 mg every 2 weeks or 420 mg every month) for reducing LDL-C levels in patients with FH who have not achieved target LDL-C levels despite maximally tolerated doses of statins. In studies of patients with FH (n ¼ 735), alirocumab decreased LDL-C by approximately 50%-60% from baseline and was well tolerated, with a safety profile similar to that of placebo.³² Similarly, evolocumab decreased LDL-C by a mean of 53.6% compared with standard of care in 440 patients with FH from 2 clinical trials.³³ Similar effectiveness has been observed with real-world use of PCSK9 inhibitors in Canadian patients with FH.³⁴

Two large cardiovascular outcome trials in patients with established ASCVD showed that PCSK9 inhibitors reduced cardiovascular risk and were safe and well tolerated. The Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) trial examined 27,564 patients randomized to placebo (standard of care) or evolocumab 140 mg subcutaneously every 2 weeks. On a background of statin therapy (99% of patients), evolocumab lowered LDL-C levels to a median of 0.78 mmol/L and reduced the risk of cardiovascular events (15% relative risk reduction in the primary composite end point of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization).³⁵ The Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab (ODYSSEY Outcomes) trial tested the hypothesis that alirocumab, 75 or 150 mg subcutaneously every 2 weeks, would reduce cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome 1-12 months before randomization. The trial randomized 18,924 patients to standard of care alone or standard of care and alirocumab, on the background of statin use. There was a 15% reduction in the primary end point of coronary heart disease death, nonfatal myocardial infarction, stroke, or unstable angina requiring hospitalization.³⁶ Both drugs were well tolerated with an adverse event profile similar to that of placebo. Subgroup analyses of patients with FH from these outcome trials are pending. A third group of trials, the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events (SPIRE) program, used the drug bococizumab, the development of which has been terminated because of an attenuation of its LDL-C-lowering effect because of frequent development of antidrug antibodies. Notwithstanding this limitation, a subgroup analysis in 1578 patients with FH in SPIRE showed that these patients had a similar benefit from bococizumab compared with placebo, with a 17% relative risk reduction in major adverse cardiovascular events (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death), with no statistical difference in benefit between patients with or without FH.³⁷

On the basis of these results, monoclonal antibodies inhibitors of PCSK9 should be considered in patients with FH who have not achieved their therapeutic goals, after use of maximally tolerated statin therapy with ezetimibe.



RECOMMENDATION

- 8.1. Because the diagnosis of FH using validated clinical criteria and/or genotyping may occur at any age and imparts a high, lifelong risk of ASCVD, we recommend a personalized treatment plan, taking into account, at a minimum, age, additional cardiovascular risk factors, psychosocial and socio-economic factors, and personal as well as family preferences, that should be developed as a shared-decision process (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).
- 8.2. We recommend that for patients with FH requiring medications, a personalized treatment plan should include statins as the primary therapy and secondary

agents as required, including ezetimibe and PCSK9 inhibitors according to the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidemias⁹ (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).

Values and preferences. Because the primary target of therapy is LDL-C (with non-HDL-C or apolipoprotein B as alternate targets), the goal of therapy should conform to national dyslipidemia guidelines for children and for adults who require primary or secondary prevention. We recognize that guidelines preceding this one have diverse consensus goals such as an LDL-C target of < 2.5 mmol/L (European Society of Atherosclerosis, and in the United States, the National Lipid Association, the US FH Foundation, and the American Heart Association) for adult patients with FH because they are considered to be at high, lifetime cardiovascular risk. The NICE (United Kingdom) recommends an LDL-C target of < 3.5 mmol/L in adult patients with FH. In the absence of randomized controlled trial data of relevance to FH in the current therapeutic era, the general principle should be to attain the lowest level of LDL-C agreed upon between the patient and practitioner with the understanding that randomized controlled trial data from primary and secondary prevention trials suggest that low levels of LDL-C < 1.5 mmol/L are safe and associated with lower residual ASCVD risk.

9. In patients with FH and ASCVD, we suggest that targets should follow the recommendations of the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidemias⁹ (LDL-C < 2.0 mmol/L and non-HDL-C < 2.6 mmol/L) (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence).
10. We recommend that statins be used as the primary line of therapy (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

11. We suggest that ezetimibe be used as second-line agent to achieve unmet LDL-C goals (Weak Recommendation, Low-Quality Evidence).
12. We recommend that monoclonal antibody inhibitors of PCSK9 be considered in adult FH individuals without ASCVD if they have not achieved a 50% reduction in LDL-C from baseline level and reached an LDL-C level of at least < 3.5 mmol/L or lower (as determined by the shared decision process between physician and patient) on maximally tolerated statin therapy with or without ezetimibe, as per recommendation 8 (Strong Recommendation, High-Quality of Evidence).

Values and preferences. In a patient with FH, the decision to treat an asymptomatic condition (severe hypercholesterolemia) must balance the patient's perceived overall risk with actual risk of ASCVD.

Cost. Alirocumab and evolocumab are costly medications and must be used judiciously in a cost-constrained medical system.

Lipoprotein apheresis

Extracorporeal removal of apolipoprotein B-containing lipoproteins (lipoprotein apheresis) is currently recommended in adults with homozygous FH (HoFH) and in children (> 15 kg in weight for LDL-C apheresis³⁸) with refractory LDL-C > 5.0 mmol/L during maximally tolerated medical therapy. Plasmapheresis or plasma exchange, a nonselective extracorporeal method, is an alternative, but less preferred treatment in jurisdictions where LDL-C apheresis is not available. Patients with HoFH are at extremely high risk of ASCVD and should be referred to a lipid specialist centre for cholesterol-lowering therapy (see the HoFH section). Although clinical evidence has suggested that long-term lipoprotein apheresis can contribute to atherosclerotic plaque regression and stabilization, no hard efficacy data from a double-blind, randomized trial has ever shown its clinical benefit. A recent study underscores the importance of screening for the LDLR mutation in HoFH and the relevance of adapting lipoprotein apheresis therapy to the severity of the disease and the benefits associated with more frequent lipoprotein apheresis treatments.³⁹

HoFH

HoFH, although rare (1 in 250,000 to 1 in 1,000,000 individuals), results in severe LDL-C elevations and manifest ASCVD in the first 2 decades of life.³⁸ Cutaneous and tendon xanthomata are present from a very young age and, together with family history of heterozygous FH in both parents, and an untreated LDL-C > 13 mmol/L, can lead to the diagnosis. Genetic testing of patients and their family members might reveal concordant or discordant (compound heterozygote) FH-causing mutations. Patients with 2 null mutations have higher LDL-C levels, and are more resistant to treatment and develop earlier ASCVD.³⁸ Cardiovascular disease in patients with HoFH is characterized by aggressive atherosclerosis of the aortic root, primarily affecting the aortic valve and supra-aortic region, although other vascular beds might be affected. Patients should be urgently referred to specialized care at the time of diagnosis and have a complete cardiovascular evaluation, because fatal coronary artery occlusions have been reported before 2 years of age. Lifestyle management and initiation of high-potency statin and ezetimibe with titration should be started as soon as the diagnosis is made. Nearly all patients with HoFH will require extracorporeal LDL-C removal, particularly if the LDL-C, with treatment, remains > 5 mmol/L or if ASCVD is present. Either plasmapheresis or preferably LDL-C apheresis should be started as soon as technically feasible, usually before 5 and at

least by 8 years of age. Newer therapies, such as lomitapide, mipomersen, and PCSK9 inhibitors, have been advocated as adjunctive treatments. Frequent surveillance with cardiovascular imaging and stress testing is necessary to detect and monitor progression of atherosclerosis.

RECOMMENDATION

14. We recommend that patients with HoFH be referred to a specialized lipid clinic and undergo complete evaluation for genetic analysis, presence of ASCVD, and aggressive lipid-lowering therapies, including consideration for extracorporeal LDL-C removal, lomitapide, and PCSK9 inhibitors (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

Pediatric aspects

As a genetic condition, FH causes a lifetime of elevated LDL-C, evident even in umbilical cord blood of affected individuals. This lifetime exposure is associated with high risk of accelerated atherosclerosis, and increased markers of early atherosclerosis are evident in affected youth. The atherosclerosis process is not uniform across the lifespan and is more readily reversible in its earliest stages. This has led some experts to advocate for a strategy aimed at reducing atherosclerosis early in the course of the disease with the goal of preventing ASCVD events. However, although the case is becoming more solid for FH, accrual of evidence to support such a strategy has many important and perhaps unsolvable challenges.¹⁵

Although optimizing lifestyle behaviours is paramount, it does not cause sufficient reductions in LDL-C in children with FH, and its effect is mainly in preventing or managing other cardiovascular risk factors. Statin therapy is recommended, and algorithms to guide decision-making have been defined.²¹ The age at statin initiation requires clinical judgement in conjunction with the family's wishes. The usual age at initiation is 8-10 years, and the LDL-C threshold is informed by the presence of other risk factors or risk conditions. There have been pediatric trials in patients with FH with all of the available statins, and they have shown safety and efficacy similar to that in adults.⁴⁴ Although data regarding lifetime safety are likely to remain unavailable, it is reassuring that no safety concerns have been identified in longer-term pediatric studies. In recent pediatric trials that have incorporated vascular measures as outcomes, slowing or regression of carotid intima media thickness was seen, despite failure to reach optimal LDL-C targets in all.³¹ If the goal is to reduce atherosclerosis with the aim of preventing adult ASCVD (for which a lifelong trial is not feasible or ethical, particularly for FH), then effective treatment starting in youth seems reasonable.



RECOMMENDATION

16. We suggest that statin therapy be considered usually between 8 and 10 years of age if LDL-C remains ≥ 4.9 mmol/L, or ≥ 4.1 mmol/L with a family history of premature ASCVD or other cardiovascular risk factors or risk conditions (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. The age at which statin treatment is started in children with FH should incorporate the preferences of the patient and family.

Cost. Low to moderate doses of all statins are generic.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 06.10.2023

#	Suchfrage
1	[mh dyslipidemias]
2	[mh "lipoproteins, ldl"]
3	#1 OR #2
4	((familiar OR homozygo*) AND (hypercholesterolemi* OR hypercholesterolaemi*)) OR HoFH):ti,ab,kw
5	(LDL OR low-density lipoprotein* OR beta lipoprotein* OR lipid* OR dysbetalipoproteinemi* OR dysbetalipoproteinaemi* OR hyperlipidemi* OR hyperlipidaemi* OR hypercholesterolemi* OR hypercholesterolaemi*):ti,ab,kw
6	#4 OR #5
7	#3 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to Oct 2023

Systematic Reviews in PubMed am 06.10.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	homozygote[mh] AND dyslipidemias[mh]
2	dyslipidemias/therapy[mh] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[pa] OR "antibodies, monoclonal"[mh] OR "anticholesteremic agents"[pa] OR "hypolipidemic agents"[pa] OR "antihypertensive agents"[pa]) AND dyslipidemias[mh])
3	"hyperlipoproteinemia type ii"[mh]
4	lipoproteins, ldl/metabolism[mh] OR lipoproteins, ldl/blood[mh]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	((familiar[tiab] OR homozygo*[tiab]) AND (hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab])) OR HoFH[tiab]
7	(high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti] OR reduc*[ti] OR lower*[ti] OR effec*[ti] OR profile*[ti]) AND (LDL[ti] OR low-density lipoprotein*[ti] OR beta lipoprotein*[ti])
8	(dysbetalipoproteinemi*[ti] OR dysbetalipoproteinaemi*[ti] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti] OR hypercholesterolemi*[ti] OR hypercholesterolaemi*[ti]) AND ((treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti]))

#	Suchfrage
9	#7 OR #8
10	#5 OR #6 OR #9
11	(#10) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	((#11) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 06.10.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	dyslipidemias[mh]
2	lipoproteins, ldl[mh]
3	#1 OR #2
4	((familial[tiab] OR homozygo*[tiab]) AND (hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab])) OR HoFH[tiab]

#	Suchfrage
5	LDL[ti] OR low-density lipoprotein*[ti] OR beta lipoprotein*[ti] OR lipid*[ti] OR dysbetalipoproteinemi*[ti] OR dysbetalipoproteinaemi*[ti] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti] OR hypercholesterolemi*[ti] OR hypercholesterolaemi*[ti]
6	#4 OR #5
7	#3 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
9	((#8) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Rivière JB, Baass A, Tu JV, et al.** Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Can J Cardiol* 2018;34(12):1553-1563.
2. **Zhang Q, Deng L, Chen C, Pan X, Jiang S.** Latest clinical evidence about the effect of PCSK9 monoclonal antibodies in patients with familial hypercholesterolaemia: an updated meta-analysis. *Endokrynol Pol* 2022;73(1):110-120.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo