

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus 3 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a
1	Patienten, für die Statine infrage kommen ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
2	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
3	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein

Gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit [KHK], cerebrovaskuläre Manifestation, periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK]) oder bei hohem kardiovaskulären Risiko (über 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) von der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker ausgenommen.

Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Abweichend vom G-BA benennt der pU Ezetimib als alleinige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 und 3 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 2 (Patienten, für die Statine nicht infrage kommen) aus den genannten Alternativen den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als Vergleichstherapie aus. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der 3 Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr definiert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festlegte.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten, für die Statine infrage kommen

Für Fragestellung 1 legte der pU eine 12-wöchige randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (LAPLACE-2) zum Vergleich von Evolocumab vs. Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen, vor. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen, abzuleiten, da diese nicht die Mindeststudiendauer von 1 Jahr erfüllt. Da Evolocumab für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr als notwendig erachtet.

Damit liegen für Fragestellung 1 (Patienten, für die Statine infrage kommen) keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, für die Statine nicht infrage kommen

Für Fragestellung 2 legte der pU eine 12-wöchige randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (GAUSS-2) zum Vergleich von Evolocumab vs. Ezetimib vor. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine nicht infrage kommen, abzuleiten, da diese nicht die Mindeststudiendauer von 1 Jahr erfüllt. Da Evolocumab für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr als notwendig erachtet.

Damit liegen für Fragestellung 2 (Patienten, für die Statine nicht infrage kommen) keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatz-

nutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Für Fragestellung 3 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) legte der pU keine Studien vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist weder bei erwachsenen Patienten, für die eine Behandlung mit Statinen infrage kommt (Fragestellung 1), noch bei Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 2) und auch nicht bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 3), belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie.

Tabelle 2: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten, für die Statine infrage kommen ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus 2 Fragestellungen. Dabei wurde Fragestellung 2 zusätzlich unterteilt in Patienten, die noch keine LDL-Apherese erhalten (2A), und Patienten, die bereits eine LDL-Apherese erhalten (2B).

Tabelle 1 zeigt die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen und die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Tabelle 1: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zur Nutzenbewertung von Evolocumab

Fragestellung	Teilpopulation	Prüfintervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Evolocumab	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
2A	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Evolocumab	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
2B	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Evolocumab als Zusatztherapie zu LDL-Apherese	

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein

Der pU schließt sich grundsätzlich der Festlegung des G-BA an, hat jedoch bei Fragestellung 2 nicht zwischen Patienten, die keine LDL-Apherese erhalten (2A) und solchen, die eine LDL-Apherese erhalten (2B), differenziert.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr definiert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festlegte.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Für Fragestellung 1 legte der pU eine 12-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie (TESLA) zum Vergleich von Evolocumab vs. Placebo, jeweils in Kombination mit der bestehenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie, vor. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, abzuleiten, da diese nicht die Mindeststudiendauer von 1 Jahr erfüllt. Da Evolocumab für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr als notwendig erachtet.

Damit liegen für Fragestellung 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind) keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Für Fragestellung 2 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) legte der pU keine Studien vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet homozygote familiäre Hypercholesterinämie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener und jugendlicher Patienten ab dem zwölften Lebensjahr ist weder bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1), noch bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden (Fragestellung 2), belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab im Anwendungsgebiet homozygote familiäre Hypercholesterinämie.

Tabelle 2: Evolocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese Behandlung erhalten	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apherese Behandlung erhalten		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.