

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Evinacumab
homozygote familiäre Hypercholesterinämie,
≥ 12 Jahre**

Berlin, den 06. Mai 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Evinacumab (homozygote familiäre Hyper-
cholesterinämie, ≥ 12 Jahre) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1762,

homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Auftrag: A24-05, Version 1.0, Stand: 08.04.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7428/2024-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Evinacumab_D-1027.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1027:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1049/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Studiendesign.....	6
Studiendauer	6
Studienpopulation.....	6
Einschlusskriterien.....	6
Primärer Endpunkt.....	6
Patientencharakteristika.....	7
Begleittherapie	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	7
Endpunkte.....	8
Sicherheit.....	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Fazit	10
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine autosomal-dominant vererbte Störung des Cholesterinstoffwechsels, bei der die Funktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Rezeptors beeinträchtigt ist. Bei der homozygoten Form (HoFH) weisen beide Chromosomen defekte Allele auf. Die HoFH ist mit einer Prävalenz von etwa 1:860.000 Menschen in Deutschland sehr selten.

Die verminderte Aufnahme von LDL-C in die Leberzelle führt zu stark erhöhten LDL-C-Werten von > 400 mg/dl. Unbehandelt entwickeln die meisten Patientinnen und Patienten bereits im Kindes- und Jugendalter eine Atherosklerose. Die Diagnose kann in der Regel anhand einer Kombination aus klinischen Merkmalen wie Lipidwerten, Familienanamnese und Vorhandensein extravaskulärer Cholesterinablagerungen gestellt werden. Eine genetische Testung verifiziert die klinische Diagnose und ermöglicht ein Kaskadenscreening von Familienangehörigen.

Arzneimittel

Evinacumab ist zugelassen als adjuvante Therapie zu Diät und anderen LDL-C senkenden Therapien zur Behandlung der HoFH bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von fünf Jahren.

Evinacumab ist ein rekombinanter, humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Angiopoetin-ähnliche Protein 3 (ANGPTL3) bindet. Durch die Hemmung von ANGPTL3 wird die Aktivität der Lipoproteinlipase und der endothelialen Lipase gesteigert und vermehrt VLDL(Very Low Density Lipoprotein)-Partikel zu VLDL-Remnants abgebaut. Die VLDL-Remnants können von der Leber über VLDL-Remnant-Rezeptoren aufgenommen werden. Im Plasma stehen dadurch weniger VLDL-Partikel für einen Umbau zu LDL-C zur Verfügung und die LDL-C-Plasmakonzentration sinkt.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Evinacumab wird bewertet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit HoFH. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Evinacumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^b und/oder LDL-Apherese ^c (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.
c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.
HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein

Die europäische Atherosklerosegesellschaft (European Atherosclerosis Society, EAS) empfiehlt in ihrem Konsensuspapier (1) für Patienten mit HoFH eine zielwertgesteuerte lipidsenkende Therapie. Wenn keine kardiovaskuläre Erkrankung bekannt ist, soll das LDL-C bei HoFH unter 70 mg/dl gesenkt werden. Bei kardiovaskulärer Vorerkrankung der Patienten wird – entsprechend der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) (2) – ein LDL-C Wert von < 55 mg/dl angestrebt. Alle Patienten mit HoFH sollen eine Kombination aus maximal verträglichem Statin plus Ezetimib erhalten, bei Nicht-Erreichen des LDL-C-Zielwertes zusätzlich einen PCSK9(Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)-Hemmer. Je nach Genotyp der HoFH ist die Wirkung von PCSK9-Hemmern auf das LDL-C stark eingeschränkt. Die EAS empfiehlt eine Beendigung der PCSK9-Therapie bei einer LDL-C-Senkung < 15 %. Eine weitere Eskalation der lipidsenkenden Therapie ist laut EAS mit dem mikrosomalen Triglycerid-Transferprotein (MTP)-Inhibitor Lomitapid oder durch eine LDL-Apherese möglich.

In Deutschland hat der PCSK9-Hemmer Alirocumab keine Zulassung für die Behandlung der HoFH. Lomitapid ist zwar zugelassen, aber in Deutschland nicht auf dem Markt verfügbar. Die medikamentöse Standardtherapie der HoFH beinhaltet deshalb in Deutschland eine Hochdosis-Statintherapie, Ezetimib und – soweit wirksam – Evolocumab. Im Regelfall werden hierunter die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht. In Deutschland wird deshalb bei den meisten Patienten mit HoFH zusätzlich eine LDL-Apherese durchgeführt.

Die Evidenz für die Empfehlungen der EAS ist sehr gering. Es existieren keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die eine Überlegenheit der empfohlenen Zielwertstrategie gegenüber einer Fixkombination von Lipidsenkern untersuchen, weder für Patienten mit HoFH noch für andere Patientengruppen (3). Auch für die LDL-Apherese gibt es zu keiner Patientengruppe RCT zu klinischen Endpunkten. Für die Lipidsenkung mit Statinen, Ezetimib und PCSK9-Hemmern liegt nur indirekte Evidenz vor: Die bei Patienten mit HoFH

durchgeführten RCT zu Statinen, Ezetimib und Evolocumab sind nicht ausreichend gewichtet, um die Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte nachzuweisen. RCT zur Sekundärprävention legen nahe, dass durch diese Lipidsenker eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei HoFH möglich ist. Aus diesen RCT lässt sich jedoch nicht valide ableiten, wie groß der absolute Nutzen für Patienten mit HoFH ist. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist erschwert durch die spezifische Störung des Cholesterinstoffwechsels bei HoFH und das mehrheitliche Fehlen klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie höheres Lebensalter.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH zur Nutzenbewertung vor. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.13–I.14; Dossier pU, Modul 4A, S. 139–185]

Studiendesign

- multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Evinacumab mit Placebo

Studiendauer

- Run-in-Phase bis acht Wochen, doppelblinde Behandlungsphase 24 Wochen, offene Behandlungsphase 24 Wochen

Studienpopulation

- Evinacumab: n = 43
- Placebo: n = 22

Einschlusskriterien

- funktionelle HoFH, operationalisiert als
 - klinische Diagnose mit unbehandeltem Gesamtcholesterin > 500 mg/dl und Triglyceriden < 300 mg/dl in Kombination mit positiver Familienanamnese (beide Elternteile mit dokumentiertem Gesamtcholesterin > 250 mg/dl) oder extra-vaskulären Cholesterinablagerungen (kutanes oder tendinöses Xanthom) vor dem 10. Lebensjahr
 - positiver Gentest mit Mutationen in beiden LDL-R-Allelen oder homozygote bzw. Compound-heterozygote Mutationen in Apo-B oder PCSK9
- LDL-C \geq 70 mg/dl
- stabile lipidsenkende Vortherapie \geq 4 Wochen vor dem Screening mit maximal toleriertem Statin, Ezetimib und PCSK9-Hemmer, sofern keine Verträglichkeitsprobleme oder unzureichendes Therapieansprechen vorlagen

Primärer Endpunkt

- prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24

Patientencharakteristika

In die Studie ELIPSE-HoFH wurden männliche und weibliche Patienten etwa gleich häufig eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Median 41 Jahre alt. Nur zwei Patienten waren jünger als 18 Jahre. Der LDL-C-Wert lag zu Studienbeginn durchschnittlich bei 255 mg/dl. Die Diagnose der HoFH war im Median neun Jahre vor Studieneinschluss gestellt worden, bei einem Drittel der Patienten klinisch, bei zwei Dritteln durch eine Genotypisierung. Bei Einschluss in die Studie erfolgte unabhängig von den Vorbefunden bei allen Patienten eine Genotypisierung. Diese ergab bei der Hälfte der Patienten eine Mutation, die mit einer Restaktivität des LDL-Rezeptors > 15 % einhergeht und die mit einer weniger schweren Ausprägung der Erkrankung assoziiert ist. Bei etwa der Hälfte der Patienten war eine koronare Herzerkrankung (KHK) bekannt.

Die Patienten erhielten überwiegend eine Hochdosis-Statintherapie. Bei etwa einem Viertel der Patienten erfolgte keine Therapie mit Ezetimib bzw. einem PCSK9-Hemmer. Eine Dreifach-Therapie (Statin, Ezetimib, PCSK9-Hemmer) wurde nur bei 44 % der Patienten durchgeführt. Bei einem Drittel der Patienten erfolgte eine LDL-Apherese (siehe Tabelle 2). Es bleibt unklar, bei wie vielen Patienten zu Studienbeginn entsprechend den verschiedenen Leitlinien eine Indikation zur LDL-Apherese vorlag.

Begleittherapie

Tabelle 2: Lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn in der Studie ELIPSE-HoFH

	Evinacumab n = 43	Placebo n = 22
Statin	95 %	91 %
Hochdosis-Statin	91 %	86 %
Ezetimib	77 %	73 %
PCSK9-Hemmer	79 %	73 %
Evolocumab	40 %	27 %
Statin+Ezetimib+PCSK9-Hemmer (4)	49 %	36 %
Lomitapid	26 %	14 %
Apherese	33 %	36 %

PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Aus Sicht der AkdÄ ist die Studie ELIPSE-HoFH aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.15–I.20; Dossier pU, Modul 4A, S. 185–187]

1. Die Dauer der randomisierten Behandlungsphase ist mit 24 Wochen zu kurz, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evinacumab zu beurteilen. Für die Therapie einer chronischen Erkrankung ist eine Studiendauer von mindestens einem Jahr erforderlich.
2. Die Erkrankungsschwere der Studienpopulation ist nicht repräsentativ für die Zielgruppe. Im Median waren die Studienteilnehmer 41 Jahre alt und hatten neun Jahre vor Studienbeginn die Diagnose einer HoFH erhalten, d. h. zu Beginn der vierten Lebensdekade. Wie der pU schreibt, spiegelt die Zeit seit der Diagnose bei dieser Patientenpopulation annäherungsweise die Zeit wider, die die Patienten bereits eine lipidsenkende Therapie erhalten. Unbehandelte Patienten mit HoFH entwickeln – wie der pU selbst mehrfach erläutert – bereits vor dem 20. Lebensjahr eine Atherosklerose und überleben im Allgemeinen nicht länger als 30 Jahre. Die Studienpopulation erreichte aber trotz spät einsetzender lipidsenkender Therapie das mittlere Lebensalter und wies sogar zur Hälfte keine klinisch manifeste KHK auf. Diesem klinisch milden Verlauf korrelieren die Befunde der Genotypisierung, nach welcher bei der Hälfte der Studienpatienten eine Restaktivität des LDL-Rezeptors > 15 % besteht. Die Grenzziehung bei 15 % ist deutlich höher als in dem Consensus Statement der EAS (1). Hier werden als null/null-Mutation nur Varianten mit einer Restaktivität < 2 % bezeichnet. Der Anteil an Patienten mit minimaler Restaktivität im Sinne der EAS war in der Studie ELIPSE-HoFH vermutlich äußerst gering.
3. Die Vorbehandlung der Studienpopulation ist nicht repräsentativ für die Versorgung in Deutschland. Weniger als die Hälfte der Patienten erhielt die von der EAS empfohlene Dreifachtherapie aus Statin, Ezetimib und PCSK9-Hemmer. Insbesondere der Verzicht auf Ezetimib aufgrund mangelnder Verfügbarkeit ist nicht auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragbar. Auch der Anteil der Patienten, die eine LDL-Apherese erhielten, war in der Studie ELIPSE-HoFH mit etwa einem Drittel der Patienten deutlich geringer als in Deutschland, wo – wie der pU selbst schreibt – im Regelfall eine LDL-Apherese durchgeführt wird. In der Studie ELIPSE-HoFH wurden mit Probuco, Lomitapid und Alirocumab Arzneimittel eingesetzt, die in Deutschland nicht verfügbar oder die für diese Indikation nicht zugelassen sind. Werden Patienten, bei denen diese Arzneimittel eingesetzt wurden, bei der Datenanalyse nicht berücksichtigt (ITT-Population II), verbleiben in der Evinacumab-Gruppe lediglich 19 (statt 43) und in der Placebo-Gruppe 11 (statt 22) Patienten. Diese sehr geringe Patientenzahl schränkt die Aussagekraft der Studie weiter ein.
4. Die Vergleichstherapie wurde im Kontrollarm nicht adäquat umgesetzt. Mindestens 36 % der Patienten erhielten weder Evolocumab noch eine LDL-Apherese, obgleich alle Patienten im Kontrollarm zu Woche 24 die EAS-Kriterien der LDL-Apherese erfüllten.

Endpunkte

Kardiovaskuläre Endpunkte wurden in der Studie ELIPSE-HoFH lediglich als unerwünschte Ereignisse erfasst. Als primärer Endpunkt wurde die prozentuale LDL-C-Senkung bis Woche 24 untersucht. Unter Evinacumab wurde das LDL-C bis Woche 24 durchschnittlich um knapp die Hälfte gesenkt, entsprechend einer durchschnittlichen absoluten Reduktion von 135 mg/dl. Im Kontrollarm blieb der LDL-C-Wert weitgehend unverändert (siehe Tabelle

3). 21 % der Patienten im Evinacumab-Arm erreichten LDL-C-Werte, die laut EAS-Kriterien keine Indikation für eine LDL-Apherese darstellen (vs. 0 % im Kontrollarm). [Dossier pU, Modul 4A, S. 187–444]

Als sekundäre Endpunkte wurde die Beeinflussung weiterer Lipidwerte geprüft. Das HDL-C (High-Density-Lipoprotein-Cholesterin) sank unter Evinacumab um relativ 30 % bzw. 13 mg/dl absolut, während es unter Placebo gleich blieb. Das Lipoprotein (Lp) a wurde durch Evinacumab nicht signifikant beeinflusst. Die Nüchtern-Triglyceride sanken laut Angaben im Modul 4A (S. 52) sowohl unter Evinacumab als auch unter Placebo deutlich (relativ um 75 % vs. 39 %). Dies ist nicht konsistent zu der Primärpublikation (5), laut der die relative Senkung 55 % vs. 5 % betrug.

Die offene Verlängerungsphase über 24 Wochen weist auf eine weitgehend gleichbleibende Wirksamkeit von Evinacumab hinsichtlich der Lipidwerte hin. Subgruppenanalysen zeigen eine vergleichbare LDL-C-Senkung bei Patienten mit einer null/null-Mutation (definiert als Restaktivität des LDL-Rezeptors < 15 %).

Tabelle 3: Beeinflussung des LDL-C-Wertes durch Evinacumab in der Studie ELIPSE-HoFH

	Evinacumab n = 42	Placebo n = 19	MD (95 % CI) p-Wert
absolute LDL-C-Veränderung zu Woche 24 relativ zu Baseline in mg/dl, LS-MW	-135	-3	-132 (-175; -89) p < 0,001
prozentuale LDL-C-Veränderung zu Woche 24 relativ zu Baseline, LS-MW	47	2	-49 (-65; -33) p < 0,001

CI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LS-MW: Least-squares-Mittelwert

In Post-hoc-Analysen schloss der pU nur diejenigen Patienten ein, die eine in Deutschland zugelassene Begleittherapie erhalten hatten. Diese Analysen umfassten Patienten ohne Probucol und/oder Lomitapid (n = 48) bzw. ohne Probucol, Lomitapid und/oder Alirocumab (n = 30). Die LDL-C-Senkung war in diesen Patientengruppen ähnlich stark wie in der primären Analyse. Auch bei den übrigen Lipidwerten zeigten sich vergleichbare Effekte. Der Behandlungsunterschied bezüglich der Indikation zur LDL-Apherese war ähnlich wie in der primären Analyse (100 % in der Kontrollgruppe, 81 % bzw. 74 % im Evinacumab-Arm), aber aufgrund der geringen Patientenzahl nicht statistisch signifikant.

Sicherheit

Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) war unter Evinacumab geringer als unter Placebo (66 % vs. 81 %). Während der randomisierten Behandlungsphase traten unter Evinacumab zwei schwere UE auf (Suizidversuch, Urosepsis), unter Placebo keines. Infusionsreaktionen waren selten und verliefen mild bis moderat (7 % unter Evinacumab, 5 % unter Placebo).

In der offenen Verlängerungsphase ereigneten sich fünf schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten aus dem Evinacumab-Arm (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Aortenstenose, Karotisstenose). Außerdem erkrankte ein Patient aus dem Evinacumab-Arm an einer Nephrokalzinose mit Pyelonephritis.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Evinacumab bei der Behandlung der HoFH zu beurteilen. Die Studie ELIPSE-HoFH kann aufgrund ihres Designs nicht klären, ob Evinacumab einer LDL-Apherese überlegen oder zumindest nicht unterlegen ist. Da die Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt wurde, ist ebenfalls unklar, ob Evinacumab als Add-on-Therapie Vorteile bietet. Zudem wurde Evinacumab in einer Patientenpopulation untersucht, die hinsichtlich des Schweregrads ihrer Erkrankung und ihrer Vortherapie von der Zielgruppe in der Versorgung abweicht. Studiendauer und -größe sind nicht ausreichend, um patientenrelevante Endpunkte zu beurteilen. Aktuell liegen nur Daten zu Lipidwerten vor. Evinacumab greift auf eine neu-artige Weise in den Cholesterinstoffwechsel ein, die eine gleichzeitige Senkung von LDL-C und HDL-C bewirkt. Die Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko sind derzeit unklar. Das Sicherheitsprofil von Evinacumab lässt sich aktuell mangels Daten nicht abschließend beurteilen, insbesondere hinsichtlich seltener oder spät auftretender UE.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Evinacumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. 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; 44(25):2277–91. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden der AkdÄ „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ Juli 2023; 1. Auflage, Version 2.0.
4. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia (Supplement). *N Engl J Med* 2020; 383(8):711–20. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
5. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383(8):711–20. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.