



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Evolocumab**

Vom 9. März 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	18
4. Verfahrensablauf .....	18
5. Beschluss .....	21
6. Anhang .....	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>33</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	33
2. Bewertungsentscheidung .....	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	33
2.2 Nutzenbewertung .....	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	33
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33
2.2.4 Therapiekosten .....	33
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>34</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	41
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	42
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	42
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	46

5.1	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	46
5.2	Stellungnahme der CholCo e.V. ....	288
5.3	Stellungnahme Aegerion Pharmaceuticals .....	115
5.4	Stellungnahme ausgewählter Lipidambulanzen.....	125
5.5	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	134
5.6	Stellungnahme der DACH – Gesellschaft Prävention von Herz- Kreislauf-Erkrankungen e.V.....	140
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. ....	182
5.8	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. ....	218
5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	218
5.10	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) .....	235
5.11	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	262
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>294</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	294
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	319

## **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 folgende 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Evolocumab ist der 15. September 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Evolocumab 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Evolocumab 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evolocumab (Repatha®) gemäß Fachinformation:

### Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

#### a) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie ist:

a1) für Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

a2) für Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt:

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

a3) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

#### b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist:

b1) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b2) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 dagegen sprechen.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA:

zu 1.

Zur Behandlung der Hypercholesterinämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer, Nikotinsäure (außer Vertrieb) und Lomitapid als selektiver Hemmer des mikrosomalen Transfer-Proteins (nicht in Verkehr) infrage.

zu 2.

Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die LDL-Apherese in Betracht. Nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung.

zu 3.

Es liegen verschiedene Entscheidungen des G-BA für dieses Anwendungsgebiet vor.

Es besteht ein Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL): Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Weiterhin ist Ezetimib in Kombination mit einem Statin zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die ein hohes Risiko für Ereignisse haben.

Zusätzlich sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III zu beachten. Diese konkretisiert die Ausnahmen der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Der entsprechende Abschlussbericht wurde am 12.09.2011 veröffentlicht.

Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang I – anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen

nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie 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. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamtrisiko des Patienten stehen.

Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 vor. Der Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in keiner Patientengruppe belegt.

zu 4.

Die Arzneimitteltherapie mit Statinen stellt den Standard in der Versorgung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie dar. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt. Bei schweren Hypercholesterinämien kommt die bestmögliche patientenindividuell optimierte maximale diätetische und medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-Cholesterins unter Auswahl der folgenden Wirkstoffklassen infrage: Statine, Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Cholesterinresorptionshemmer.

Der Wirkstoff Lomitapid wurde in Deutschland erstmals am 15. Dezember 2013 in Verkehr gebracht, seit Ende 2014 ist dieser in Deutschland nicht mehr verfügbar, deshalb ist davon auszugehen, dass bislang nicht hinreichende Erfahrungen in der Anwendung in der klinischen Praxis mit diesem Wirkstoff vorliegt. Zudem wurde durch dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Daher ist Lomitapid derzeit nicht im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuell optimierten maximalen medikamentösen Therapie anzusehen.

Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie ein anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie infrage. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.

Die Evidenz zu den infrage kommenden Therapien ist insbesondere in Bezug auf die homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie limitiert. Dies ist vor dem Hintergrund der äußerst geringen Prävalenz der Erkrankung zu betrachten. Die Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien sehen therapeutische Maßnahmen zur Senkung des LDL-C vor, wie sie prinzipiell auch bei anderen Formen der familiären Hypercholesterinämie angewendet werden. Angesichts der Notwendigkeit einer starken LDL-C-Reduktion bestehen jedoch Unterschiede in der Indikationsstellung, insbesondere für den Einsatz der nicht-medikamentösen Behandlungen. Für die medikamentöse Lipidsenkung wird in der Regel ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der Statine verwendet, das ggf. mit weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln kombiniert werden kann. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-C-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie.

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

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evolocumab wie folgt bewertet:

### Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie:

#### a1) für Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt:

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Patientenpopulation „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt“ legt der pharmazeutische Unternehmer die 12-wöchige randomisierte, aktiv kontrollierte verblindete Studie LAPLACE-2 vor. Insgesamt wurden in der Studie 1899 erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie eingeschlossen. Die initiale Randomisierung teilte die Patienten einer der fünf Statinkohorten zu (Atorvastatin 10 mg oder 80 mg, Rosuvastatin 5 mg oder 40 mg, Simvastatin 40 mg täglich). Darauf folgend wurden die Patienten in die entsprechenden Studienarme mit der Studienmedikation randomisiert (Evolocumab 140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich; Placebo alle 2 Wochen bzw. monatlich, und / oder Placebo täglich oral oder Ezetimib 10 mg täglich oral). Somit vergleicht die Studie eine Therapie mit Evolocumab mit einer Therapie mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen. Primärer Endpunkt der Studie war die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ von Studienbeginn bis Woche zwölf. Da für die Darstellung des Zusatznutzens nicht die gesamte Studienpopulation relevant ist, hat der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Vorgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund der Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Patienten berücksichtigt, die eine Dosis von 80 mg Atorvastatin täglich erhielten und ein Framingham-Risiko > 20 % bzw. PROCAM Risiko > 20 % aufwiesen oder in der Sekundärprävention waren. Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Der Anteil der Patienten in der oben genannten Population mit unkontrollierbarem LDL-C-Werten ( $\geq 100$  mg/dl) zu Studienbeginn lag in den Ezetimib-Armen bei etwa 42 % und in den Evolocumab - Armen bei etwa 39 %. Die LDL-C-Durchschnittswerte lagen zwischen 100,6 mg/ dl (Ezetimib) und 101,8 mg/ dl (Evolocumab).<sup>2</sup>

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. Zum einen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ nicht adäquat umgesetzt,

---

<sup>2</sup> Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 A, S. 105

zum anderen ist die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend.

In der Studie wurden die Patienten im Vergleichsarm festen Dosisregimes für Statine und Ezetimib zugeordnet, eine Anpassung der Dosierung während der Studie war nicht möglich. Aufgrund der fehlenden Flexibilität der Dosierung der lipidsenkenden Therapie kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine patientenindividuelle optimierte Therapie erhalten haben, insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Patienten mit unkontrollierbaren LDL-C – Werten in der Studie.

Nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers könnten Statine selbst nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sein, da gemäß der Zulassung von Evolocumab zunächst Statine maximal zu dosieren seien, bevor Evolocumab zur Anwendung kommen könne. Statine stellen den Standard der Versorgung in der zu betrachtenden Patientengruppe dar. Anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie können auch Statine allein die maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie darstellen, sofern alle weiteren zur Verfügung stehenden Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägung nicht infrage kommen. Die Wahl von Ezetimib als Zusatztherapie zu Statinen als zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht einer patientenindividuell optimierten maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie, da der G-BA keine spezifische Therapie festgelegt hat. Auch wenn Ezetimib als Zusatztherapie zu Statinen möglicherweise für einen Teil der Patienten adäquat sein kann, so ist nicht sichergestellt, dass in der hier betrachteten Patientenpopulation diese Kombination die patientenindividuell bestmögliche Therapieoption darstellt.

Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. Ezetimib bei den Patienten, für die Ezetimib die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, lassen sich aus der Studie zudem nicht ableiten, da die Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet wird. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline<sup>3</sup> wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Unterstützung der Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab stützt sich der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich auf die beiden placebokontrollierten Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES. Da diese Studien die gleichen methodischen Mängel wie die LAPLACE-2 – Studie aufweisen (Nicht-Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und unzureichende Studiendauer), werden diese Studien nicht weiter berücksichtigt.

---

<sup>3</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, 19. Dezember 2013 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf) [letzter Zugriff 16.02.2016]

a2) für Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt:

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Patientenpopulation „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt“ legt der pharmazeutische Unternehmer die 12-wöchige randomisierte, aktiv kontrollierte verblindete Studie GAUSS-2 vor. Diese Studie schloss erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie ein, die mindestens zwei Statine nicht vertragen hatten und für die aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosis über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und bei denen die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklagen oder vermindert wurden. Die wöchentliche verträgliche Maximaldosis wurde vorab für die einzelnen Statine definiert. In der Studie wurden 307 Patienten auf die Evolocumab- bzw. Ezetimib – Arme randomisiert. Somit vergleicht die Studie eine Therapie mit Evolocumab mit einer Therapie mit Ezetimib. Da für die Darstellung des Zusatznutzens nicht die gesamte Studienpopulation relevant ist, hat der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Vorgaben durch die Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund der Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Patienten berücksichtigt, die ein Framingham-Risiko > 20 % bzw. PROCAM Risiko > 20 % aufwiesen oder in der Sekundärprävention waren. Patienten in der Sekundärprävention erlitten bereits eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: Angina pectoris, Herzinfarkt, koronaren Bypass, perkutane koronare Intervention, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, Insuffizienz der hirnversorgenden Arterien, arteria carotis oder arteria vertebralis, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Der Anteil der Patienten mit unkontrollierbarem LDL-C-Werten ( $\geq 100$  mg/dl) zu Studienbeginn lag in den Ezetimib-Armen bei 100 % und in den Evolocumab-Armen bei 99 %. Die Durchschnittswerte der LDL-C-Werte lagen zwischen 190,2 mg/dl (Ezetimib) und 187,6 mg/dl (Evolocumab).<sup>4</sup>

Mit der Wahl der Vergleichstherapie entspricht der pharmazeutische Unternehmer der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt unter den gegebenen Therapieoptionen Ezetimib (Cholesterinresorptionshemmer). Ein Teil der infrage kommenden Patienten erhielt darüber hinaus als Basistherapie weiterhin Statine (entsprechend der vorab definierten wöchentlich verträglichen Maximaldosis), Anionenaustauscher bzw. Nicotinsäure und Derivate. Es ist unsicher inwiefern die Kombinationstherapie aus Ezetimib und anderen Lipidsenkern in dieser Patientenpopulation der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als **Monotherapie** und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ entspricht.

---

<sup>4</sup> Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 B, S. 77

Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der GAUSS-2 Studie nicht ableiten, da die Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet wird. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.

a3) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Da keine direkt vergleichende Studie von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“ vorliegen, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke eines indirekten Vergleiches eine Recherche nach geeigneten Studien durchgeführt. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Somit liegen keine vergleichenden Daten vor, die Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der LDL-Apherese in der genannten Patientenpopulation ableiten lassen.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Homozygoter familiäre Hypercholesterinämie:

b1) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Patientenpopulation „Homozygoter familiäre Hypercholesterinämie (HoFH), bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind“ legt der pharmazeutische Unternehmer die 12-wöchige randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie TESLA vor. Primärer Endpunkt der Studie war die „prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes“ nach 12 Wochen. Die LDL-C-Werte (Ultrazentrifugation – LDL-C) betragen bei Studieneinschluss im Placebo-Arm 335,8 mg/dl und im Evolocumab-Arm 356,0 mg/dl.<sup>5</sup> In der Studie wurden 50 erwachsene und jugendliche Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HoFH auf die Studienarme Evolocumab 420 mg monatlich vs. Placebo randomisiert. Dabei wurden Patienten mit einer stabilen medikamentösen lipidsenkenden Therapie eingeschlossen, die keine Apherese erhielten, (Standardtherapie: mindestens Statingabe und ggf. andere lipidsenkende Therapien wie Ezetimib;( 65,3 % der Patienten Atorvastatin (≥ 40 mg tgl.), 34,7 % Rosuvastatin (≥ 10 mg

---

<sup>5</sup> Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4 C S. 62.

tgl.), 91,8 % Ezetimib, 4,1 % mit Anionenaustauschern). In der Studie wurden die Patienten stabil auf der lipidsenkenden Basistherapie weitergeführt und eine Anpassung war nicht möglich. Ob es sich um Patienten handelt, deren medikamentöse Therapie bereits maximal optimiert wurde oder nicht, ist unklar. Die vorliegende Fragestellung umfasst jedoch Patienten, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, weshalb für die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie eine Dosisanpassung der lipidsenkenden Basistherapie vorgesehen hätte sein müssen. Es hätte in der Studie die Option geben müssen, die lipidsenkende Basistherapie der Patienten anzupassen um der zweckmäßigen Vergleichstherapie „maximal tolerierte lipidsenkende Therapie“ zu entsprechen.

Wenn es sich bei den eingeschlossenen Patienten jedoch um Patienten handelte, deren Möglichkeiten einer lipidsenkenden Therapie bereits vor Beginn der Studie ausgeschöpft waren, so kämen die Patienten für eine LDL-Apherese infrage.

Zudem ist aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen die Studie TESLA für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet, da die Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet wird. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.

b2) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Da keine direkt vergleichende Studie von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.“ vorliegen, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke eines indirekten Vergleiches eine Recherche nach geeigneten Studien durchgeführt. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber der LDL- Apherese eignen. Somit liegen keine vergleichenden Daten vor, die Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, für die Patienten, für die dies die zweckmäßige Therapieoption ist.

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

Die Zielpopulation für Evolocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximalen tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder die eine Statinintoleranz oder -kontraindikation aufweisen. Zudem beschränkt sich die infrage kommende GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatienten gemäß der aktuell gültigen Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des G-BA,

nach der Lipidsenker nur zulasten der GKV verordnungsfähig sind, für Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder bei einem hohen kardiovaskulären Risiko (> 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Da die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und in der Stellungnahme dargestellten Daten zu Herleitung und Selektion der Patientenzahlen für die einzelnen Zielgruppen nicht in Gänze nachvollziehbar sind, da Informationen zum methodischen Vorgehen hinsichtlich der Datengewinnung, Auswertung und methodischem Vorgehen (insbesondere hinsichtlich der Hochrechnung auf Deutschland, Filterkriterien) nicht vorliegen, werden die Daten des Dossiers nicht den Patientenzahlen im Beschluss zu Grunde gelegt. In der Gesamtbetrachtung scheint es sich bei den ermittelten Daten um eine Überschätzung zu handeln. Allein die für die Patientengruppe, für die eine LDL-Apherese infrage kommt, ermittelte Anzahl von 96 618 der GKV-Patienten lässt im Vergleich zu den im Qualitätsbericht der KBV jährlich dokumentierten Anträgen zur Durchführung einer LDL-Apherese (im Jahr 2013: 1160 Anträge, 2014: 1221 Anträge) eine Überschätzung der Patientenzahlen vermuten.

Auch wenn insgesamt die Angaben zu den Patientenzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet sind und konkrete Daten zur tatsächlichen Größe der einzelnen Patientengruppen in den verschiedenen Therapiesituationen fehlen, werden die Angaben zu den Patientengruppen aus dem Dossier zu Alirocumab und die entsprechende Bewertung<sup>6</sup> dem Beschluss zu Grunde gelegt. Die Herleitung dieser Patientenzahlen konnte in Teilen besser nachvollzogen werden. Die Patientenzahlen für die homozygote Hypercholesterinämie werden aus dem Beschluss zu Lomitapid übernommen. Es wird aufgrund fehlender valider Daten auf eine detaillierte Aufteilung der Patientenzahlen entsprechend der unterschiedlichen Therapiesituationen verzichtet.

### 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 Repatha® (Wirkstoff: Evolocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf)

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2016).

#### Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch an Tabletten bzw. an Behandlungen ermittelt.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

---

<sup>6</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alirocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab.pdf)

### Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab

Für die primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis entweder 140 mg Evolocumab alle zwei Wochen oder 420 mg Evolocumab einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Für die homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter ist die empfohlene Anfangsdosis 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. Für die Kostendarstellung werden beide Dosisintervalle als Spanne berücksichtigt

Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

### Medikamentöse lipidsenkende Therapie<sup>7,8</sup>

Das Medikament der ersten Wahl zur Senkung von Cholesterinspiegeln bei primärer Hypercholesterinämie ist die Substanzklasse der Statine (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren). Zur Berechnung wird der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen. Die Leitsubstanz dieser Gruppe ist neben Pravastatin Simvastatin<sup>9</sup>. Die Dosierungshinweise der Fachinformation von Simvastatin wurden für die Kostendarstellung zugrunde gelegt. Die Fachinformation von Simvastatin enthält eine Dosierungsangabe sowohl für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie als auch für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Der Dosierungsbereich liegt bei 5 mg -80 mg pro Tag. Die maximale Tageshöchstdosis beträgt 80 mg, die mittlere Standard-Tagesdosis liegt bei 40 mg. Da als zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderem die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung festgelegt wurde, wird bei der Darstellung der Kosten nur die Dosierung von 40 bis 80 mg zugrunde gelegt, auch wenn in Einzelfällen die maximal tolerierte Therapie bei geringeren Dosierungen liegen kann. Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie können die Tagesdosen als Einzeldosisgabe erfolgen. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie erfolgt gemäß Fachinformation bei einer Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag die Einnahme auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg. Hieraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 1 095 Tabletten pro Jahr, davon 730 Tabletten der Wirkstärke 20 mg und 365 Tabletten der Wirkstärke 40 mg.

Statine können mit weiteren Lipidsenkern kombiniert werden. Bei Unverträglichkeit oder Unangemessenheit von Statinen können diese weiteren Lipidsenker auch als Monotherapie eingesetzt oder untereinander kombiniert werden. Folgende Lipidsenker stehen zur Verfügung:

- Anionenaustauscher: zugelassene Anionenaustauscher sind Colesevelam und Colestyramin. Colestyramin ist in die Festbetragsgruppe der Anionenaustauscherharze eingruppiert. Für die Berechnung der Therapiekosten wurden sowohl die Kosten für Colesevelam als

---

<sup>7</sup> Robinson et al. (2011). Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 5, 18–29.

<sup>8</sup> Reiner et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 32, 1769–1818.

<sup>9</sup> Rahmenvorgaben nach § 84 Absatz 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2014 vom 26. September 2013 vereinbart zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

auch Colestyramin dargestellt. Die Tagesdosis von Colestyramin beträgt bei Erwachsenen 1 - 4 Beutel pro Tag, bzw. max. 6 Beutel pro Tag. Die empfohlene Tagesdosis von Colesevelam<sup>10</sup> bei einer Monotherapie liegt bei 3,75 - 4,375 g (6-7 Tabletten), in der Kombination mit einem Statin ist die empfohlene Tagesdosis 2,5- 3,75 g (4 - 6 Tabletten).

- Cholesterinresorptionshemmer: Ezetimib. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/ Tag.
- Fibrate: Zu der Festbetragsgruppe der Clofibrinsäurederivate und Strukturanaloga zählen die Wirkstoffe Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat. Beispielhaft für diese Festbetragsgruppe werden die Kosten für Gemfibrozil angegeben, auch wenn die Kosten für andere Vertreter der Festbetragsgruppe die Jahrestherapiekosten niedriger liegen können. Gemfibrozil ist angezeigt für die Behandlung von primären Hypercholesterinämien oder gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, mit einer Tagesdosis von 900-1200 mg. Die Kombination von Gemfibrozil mit einem Statin sollte generell unterbleiben.
- Kombinationspräparate: Ezetimib/Simvastatin bzw. Ezetimib/Atorvastatin. Der Dosierungsbereich reicht von 10 mg Ezetimib /10 mg Statin pro Tag bis zu 10mg/80 mg pro Tag.

#### Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ angezeigt. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.

#### Zur Darstellung der Kosten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurden für die einzelnen Patientenpopulationen die möglichen Kombinationen der Therapien summiert und im Beschluss eine Spanne der günstigsten und teuersten Kombination abgebildet. Evolocumab kann mit anderen lipidsenkenden Therapien (mit oder ohne Statine, mit oder ohne Apherese) angewendet werden. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen für die einzelnen Patientengruppen lipidsenkende Therapien (mit oder ohne Statine, mit oder ohne Apherese) entsprechend der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweilige Patientengruppe infrage.

Beispielsweise wird die Spanne für Evolocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien folgendermaßen abgebildet: günstigste Kombination: Evolocumab + Statin + 1 weiterer Lipidsenker (Evolocumab 140 mg/ alle 2 Wochen + 40 mg Simvastatin + 10 mg Ezetimib) und als teuerste Kombination Evolocumab + Statin + 2 weitere Lipidsenker (Evolocumab 420 mg/ Monat + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam+ 10 mg Ezetimib).

---

<sup>10</sup> Siehe Fachinformation zu Cholestagel®

Die Angabe der Kosten der LDL-Apherese setzt sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung): 15,55 € [Stand 2016] und einer Spanne für die Sachkostenpauschale, 869,20 € bis 1195,00 € zusammen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab			
Evolocumab	zyklisch	1 x monatlich	12
	zyklisch,	1x alle 2 Wochen	26
lipidsenkende medikamentöse Therapie			
Simvastatin	kontinuierlich	1 x täglich 3 x täglich <sup>11</sup>	365
Colesevelam	kontinuierlich	1- 2 x täglich	365
Colestyramin	kontinuierlich	1 - 3 x täglich <sup>12</sup>	365
Ezetimib	kontinuierlich	1 x täglich	365
Ezetimib/ Simvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Ezetimib/ Atorvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Gemfibrozil	kontinuierlich	1-2 x täglich	365
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	zyklisch	wöchentlich bis alle 2 Wochen	26 - 52

Verbrauch:

<sup>11</sup> Bei Patienten mit homozygoter fam. Hypercholesterinämie bei einer Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin/ Tag: Einnahme gemäß Fachinformation auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg.

<sup>12</sup> Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Colestyramin für Erwachsene 1 – 4 Beutel pro Tag, bzw. maximal 6 Beutel pro Tag. Die Gabe sollte vor einer Hauptmahlzeit erfolgen, somit ergibt sich eine maximal dreimalige Einnahme mit bis zu 2 Beuteln täglich.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung <sup>13</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab				
Evolocumab	140 mg/ FS	140 mg/ alle 2 Wochen	6 FS	26 FS
		420 mg/ monatlich		36 FS
		420 mg/ alle 2 Wochen <sup>14</sup>		78 FS
lipidsenkende medikamentöse Therapie				
Simvastatin	20 mg	40 mg 80 mg	100 Tab.	365 Tab. oder 730 Tab. à 20 mg und 365 Tab. à 40 mg <sup>11</sup>
	40 mg			
	80 mg			
Colesevelam	625 mg	4 – 6 <sup>15</sup> 6 - 7 <sup>16</sup>	180 FTab.	1 460 - 2 555 FTab.
Colestyramin	4 g	4 – 24 g	100 Beutel	365 - 2 190 Beutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100 Tab.	365 Tab.
Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung <sup>13</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
lipidsenkende medikamentöse Therapie				
Ezetimib/ Simvastatin	10/40 mg <sup>17</sup>	10/40 mg	100 Tab.	365 Tab.
Ezetimib/ Atorvastatin	10/40 mg <sup>17</sup>	10/40 mg	100 FTab.	365 FTab.
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	900 mg – 1200 mg	100 FTab.	365 – 730 FTab.
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	nicht zutreffend		nicht zutreffend	26 - 52

<sup>13</sup> Jeweils größte Packung. Verwendete Abkürzungen: FS = Fertigspritzen; Tab. = Tabletten; FTab. = Filmtabletten

<sup>14</sup> Dosierung nur bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie empfohlen

<sup>15</sup> in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib

<sup>16</sup> Als Monotherapie

<sup>17</sup> Es sind noch weitere preisgleiche Wirkstärken verfügbar: 10/10 mg, 10/20 mg, 10/80 mg

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab		
Evolocumab	2184,15 €	2060,92 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 121,46 € <sup>19</sup> ]
lipidsenkende medikamentöse Therapie		
Simvastatin <sup>20</sup>	18,03 € (20 mg)	15,70 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 0,56 € <sup>19</sup> ]
	23,97 € (40 mg)	21,17 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 1,03 € <sup>19</sup> ]
	37,73 € (80 mg)	33,84 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 2,12 € <sup>19</sup> ]
Colesevelam	205,31 €	192,78 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 10,76 € <sup>19</sup> ]
Colestyramin <sup>20</sup>	66,41 €	60,26 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 4,38 € <sup>19</sup> ]
Ezetimib	197,10 €	174,71 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 20,62 € <sup>19</sup> ]
Ezetimib/ Simvastatin	224,65 €	211,05 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 11,83 € <sup>19</sup> ]
Ezetimib/ Atorvastatin	237,30 €	223,00 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 12,53 € <sup>19</sup> ]
Gemfibrozil <sup>20</sup>	25,50 € (600 mg)	22,58 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 1,15 € <sup>19</sup> ]
	34,20 € (900 mg)	30,59 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 1,84 € <sup>19</sup> ]
LDL-Apherese		
ggf. LDL-Apherese <sup>21</sup>	-	884,75 € bis 1 210,55 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**

### **3. Bürokratiekosten**

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 30. Januar 2015 eingegangen am 2. Februar 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. März 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. März 2015 statt.

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>19</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>20</sup> Festbetrag.

<sup>21</sup> Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung): 15,55 € [Stand 2016] und der Sachkostenpauschale zusammen.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. Mai 2015 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. August 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. September 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Evolocumab ist der 15. September 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. September 2015 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 Evolocumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Dezember 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Januar 2016 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 23. Februar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 9. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Ggf. AG § 35a	30. Juni 2015	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	19. Januar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Februar 2016 16. Februar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	9. März 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 9. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Evolocumab**

Vom 9. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BAnz AT 15.03.2016 B5), wie folgt zu ändern:

### **I.**

**Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Evolocumab wie folgt ergänzt:**

## **Evolocumab**

Beschluss vom: 9. März 2016

In Kraft getreten am: 9. März 2016

BAnz AT 04.04.2016 B6

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 17. Juli 2015 :**

#### Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

#### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie

a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

#### **zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie infrage kommt:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt

#### **zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- andere (*als Statine*) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber Ezetimib für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen, Statinintoleranz oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

### a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie

a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

ca. 270 000 Patienten

a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen, Statinintoleranz oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt

ca. 1 750 Patienten

a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

ca. 1 200 - 1 350 Patienten

### b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

ca. 60 - 70 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 Repatha® (Wirkstoff: Evolocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf)

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

##### a) Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<u>a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt</u>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen	
Evolocumab in Kombination mit einem Statin <sup>1</sup>	9 007,92 € - 12 489,04 €
Evolocumab in Kombination mit einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien <sup>2</sup>	9 645,62 € - 15 472,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € - 3 106,70 €
<u>a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statinintoleranz nicht infrage kommt</u>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist	
Evolocumab	8 930,65 € - 12 365,52 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien <sup>4</sup>	9 568,34 € - 15 348,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Fibrate	111,65 € - 164,83 €
Anionenaustauscher	219,95 € - 2 736,41 €
Cholesterinresorptionshemmer	637,69 €

<sup>1</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Evolocumab 140 mg/ alle 2 Wochen + 40 mg Simvastatin bis Evolocumab 420 mg/ Monat + 80 mg Simvastatin.

<sup>2</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Evolocumab 140 mg/ alle 2 Wochen + 40 mg Simvastatin + 10 mg Ezetimib bis Evolocumab 420 mg/ Monat + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

<sup>3</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: 40 mg Simvastatin bis 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

<sup>4</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Evolocumab 140 mg/ alle 2 Wochen + 10 mg Ezetimib bis Evolocumab 420 mg/ Monat + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</b>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	
Evolocumab	8 930,65 € - 12 365,52 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. Apherese)	31 934,15 € - 78 420,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) (ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie)	
LDL-Apherese	23 003,50 € - 62 948,60 €
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € - 3 106,70 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016, Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</b>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer Apherese) <sup>5</sup>	12 442,79 € - 29 898,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € - 3 106,70 €
<b>b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw. b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten</b>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer Apherese)	12 442,79 € - 29 898,66 €

<sup>5</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Evolocumab 420 mg/ Monat + 40 mg Simvastatin bis Evolocumab 420 mg/ alle 2 Wochen + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. Apherese)	35 446,29 € - 92 847,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
LDL-Apherese	23 003,50 € - 62 948,60 €
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € - 3 106,70 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

**Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 9. März 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 9. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches  
Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Evolocumab**

**Vom 9. März 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 9. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BANz AT 15.03.2016 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Evolocumab wie folgt ergänzt:

**Evolocumab**

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 17. Juli 2015:

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie

a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt

zweckmäßige Vergleichstherapie:



- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber Ezetimib für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen, Statintoleranz oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind  
Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

- b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

- b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie

- a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

ca. 270 000 Patienten

- a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen, Statintoleranz oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt

ca. 1 750 Patienten

- a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

ca. 1 200 bis 1 350 Patienten

- b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

ca. 60 bis 70 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 Repatha® (Wirkstoff: Evolocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf)



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen	
Evolocumab in Kombination mit einem Statin <sup>1</sup>	9 007,92 € – 12 489,04 €
Evolocumab in Kombination mit einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien <sup>2</sup>	9 645,62 € – 15 472,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € – 3 106,70 €
a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statintoleranz nicht infrage kommt	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist	
Evolocumab	8 930,65 € – 12 365,52 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien <sup>4</sup>	9 568,34 € – 15 348,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Fibrate	111,65 € – 164,83 €
Anionenaustauscher	219,95 € – 2 736,41 €
Cholesterinresorptionshemmer	637,69 €
a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	
Evolocumab allein	8 930,65 € – 12 365,52 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. Apherese)	31 934,15 € – 78 420,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) (gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie)	
LDL-Apherese	23 003,50 € – 62 948,60 €
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € – 3 106,70 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016, Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>1</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Evolocumab 140 mg/alle 2 Wochen + 40 mg Simvastatin bis Evolocumab 420 mg/ Monat + 80 mg Simvastatin.

<sup>2</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Evolocumab 140 mg/alle 2 Wochen + 40 mg Simvastatin + 10 mg Ezetimib bis Evolocumab 420 mg/ Monat + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

<sup>3</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: 40 mg Simvastatin bis 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

<sup>4</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Evolocumab 140 mg/alle 2 Wochen + 10 mg Ezetimib bis Evolocumab 420 mg/ Monat + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.



## b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer Apherese) <sup>5</sup>	12 442,79 € – 29 898,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € – 3 106,70 €
b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw. b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer Apherese)	12 442,79 € – 29 898,66 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. Apherese)	35 446,29 € – 92 847,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
LDL-Apherese	23 003,50 € – 62 948,60 €
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € – 3 106,70 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 9. März 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 9. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende  
Prof. Hecken<sup>5</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Evolocumab 420 mg/Monat + 40 mg Simvastatin bis Evolocumab 420 mg/alle 2 Wochen + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. September 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Evolocumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://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**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Evolocumab](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evolocumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Evolocumab
- **Handelsname:** Repatha®
- **Therapeutisches Gebiet:** Dyslipidämie  
Hypercholesterinämie (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:**  
15.12.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-09-15-D-181)

- [Modul 1 \(574.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1138/2015-09-15_Modul1_Evolocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1138/2015-09-15\\_Modul1\\_Evolocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1138/2015-09-15_Modul1_Evolocumab.pdf))
- [Modul 2 \(661.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1139/2015-09-15_Modul2_Evolocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1139/2015-09-15\\_Modul2\\_Evolocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1139/2015-09-15_Modul2_Evolocumab.pdf))
- [Modul 3A \(1.7 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1140/2015-09-15_Modul%203A_Evolocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1140/2015-09-15\\_Modul%203A\\_Evolocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1140/2015-09-15_Modul%203A_Evolocumab.pdf))

- [Modul 3B \(1.2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1141/2015-09-15_Modul%203B_Evolocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1141/2015-09-15\\_Modul%203B\\_Evolocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1141/2015-09-15_Modul%203B_Evolocumab.pdf))
- [Modul 3C \(1.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1142/2015-09-15_Modul%203C_Evolocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1142/2015-09-15\\_Modul%203C\\_Evolocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1142/2015-09-15_Modul%203C_Evolocumab.pdf))
- [Modul 4A \(4.7 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1143/2015-09-15_Modul%204A_Evolocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1143/2015-09-15\\_Modul%204A\\_Evolocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1143/2015-09-15_Modul%204A_Evolocumab.pdf))
- [Modul 4B \(2.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1144/2015-09-15_Modul%204B_Evolocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1144/2015-09-15\\_Modul%204B\\_Evolocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1144/2015-09-15_Modul%204B_Evolocumab.pdf))
- [Modul 4C \(2.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1145/2015-09-15_Modul%204C_Evolocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1145/2015-09-15\\_Modul%204C\\_Evolocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1145/2015-09-15_Modul%204C_Evolocumab.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(739.7 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1147/Informationen-zVT-Evolocumab.pdf) (<https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1147/Informationen-zVT-Evolocumab.pdf>)

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Evolocumab (Repatha®)

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C- Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:**

1. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, und für die Statine infrage kommen:
  - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.
2. Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie.
3. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen).

Vorausgesetzt für die LDL-Apherese wird grundsätzlich eine über mindestens zwölf Monate dokumentierte maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise erhoben werden. Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.

#### **Für die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Die [Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung](https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/) (<https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/>) ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.

Stand der Information: Juli 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(643.2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11\\_A15-38\\_Evolocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11_A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf))

## **Stellungnahmeverfahren**

### **Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2016
- Mündliche Anhörung: 26.01.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Evolocumab - 2015-09-15-D-181*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### 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 Ärztesellschaften 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 **05.01.2016** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Evolocumab - 2015-09-15-D-181*) zu richten. 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 wird am 26.01.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.01.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.01.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 19.01.2016

#### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AMGEN GmbH	05.01.2015
CholCo e.V.	31.12.2015
Aegerion Pharmaceuticals	05.01.2015
<u>gemeinsame Stellungnahme ausgewählter Lipid-Ambulanzen:</u>  Prof. Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Prof. Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Prof. Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, PD Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz, Andernach Dr. Anja Vogt, München, Prof. Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Prof. Dr. Eberhard Windler, Hamburg	05.01.2015
Pfizer Pharma GmbH	05.01.2015
DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	05.01.2015
DGAF (Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.)	05.01.2015
BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.)	05.01.2015
Vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.)	05.01.2015
DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft)	05.01.2015
DGFF Lipid-Liga (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V.)	05.01.2015
DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin)	05.01.2015
DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung)	05.01.2015
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	05.01.2015
Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen (Stoffwechsel Centrum der Charite Berlin)	05.01.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AMGEN GmbH	Kropff, Hr. Dr.
AMGEN GmbH	Fraass, Hr. Dr.
AMGEN GmbH	Grajer, Hr. Dr.
AMGEN GmbH	Michailov, Hr. Dr.
Aegerion Pharmaceuticals	Helk, Fr. Dr.

Aegerion Pharmaceuticals	Art, Fr. Dr.
Pfizer Pharma GmbH	Volz, Hr.
Pfizer Pharma GmbH	Mahn, Hr. Dr.
DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	März, Hr. Prof. Dr. med.
DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	Otte, Fr. Dr.
DGAF (Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.)	Lorkowski, Hr. Prof. Dr.
BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.)	Marquardt , Fr.
BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.)	Burgardt, Hr. (RA)
Vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.)	Rasch, Hr. Dr.
Vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.)	Werner, Hr. Dr.
DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft)	Müller-Wieland, Hr. Prof.
DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft)	Gallwitz, Hr. Prof.
DGFF Lipid-Liga (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V.)	Klör, Hr. Prof. Dr. med.
DGFF Lipid-Liga (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V.)	Grützmacher, Hr. Prof. Dr. med.
DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung)	Nowak, Hr. Prof.
DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung)	Laufs , Hr. Prof.
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Paar, Hr. Prof. Dr. med.
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Gebhardt, Hr.
Stoffwechsel Centrum der Charite Berlin	Steinhagen-Thiessen, Fr. Prof. Dr.
	Vogt, Fr. Dr.
	Klose, Hr. Prof. Dr. med.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AMGEN GmbH						
Kropff, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fraass, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Grajer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Michailov, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Aegerion Pharmaceuticals						
Helk, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Art, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Volz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mahn, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.						
März, Hr. Prof. Dr. med.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Otte, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
DGAF (Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.)						
Lorkowski, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.)						
Marquardt , Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Burgardt, Hr. (RA)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft)						
Müller-Wieland, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Gallwitz, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
DGFF Lipid-Liga (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V.)						
Klör, Hr. Prof. Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Grüzmacher, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung)						
Nowak, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Laufs , Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Paar, Hr. Prof. Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gebhardt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Stoffwechsel Centrum der Charite Berlin						
Steinhagen-Thiessen, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Lipid-Ambulanzen						
Vogt, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Klose, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	05.01.2016
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte der Stellungnahme</u></b></p> <p>Die Einschätzung des IQWiG (kein Zusatznutzen) basiert v.a. auf rein formalen Gründen die Studiendauer von 12 Wochen betreffend.</p> <p><b>1) Eine Studiendauer von 12 Wochen ist aus folgenden Gründen adäquat und valide, um die LDL-C-Wirksamkeit von Evolocumab zu belegen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Im IQWiG-Methodenpapier wird bezüglich der Studiendauer auf die Zulassungsbehörden verwiesen und keine Mindeststudiendauer festgelegt.</li><li>b. Die Zulassungsbehörden sehen die Studiendauer von 12 Wochen für den Endpunkt LDL-C-Senkung als angemessen an:<ul style="list-style-type: none"><li>• Zulassung EMA am 17.07.2015</li><li>• Zulassung FDA am 27.08.2015</li></ul></li><li>c. Der schnelle Wirkeintritt der PCSK9-Hemmung mit sofortiger LDL-C-Senkung ist klar erwiesen, anhand<ul style="list-style-type: none"><li>• Daten zur Pharmakokinetik</li><li>• Klinischer Daten</li></ul></li><li>d. Langzeitdaten zur anhaltenden LDL-C-Senkung und zur Sicherheit von Evolocumab sind verfügbar aus den Studien:</li></ul>	<p>siehe Ausführungen zu spezifischen Punkten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• DESCARTES = 52 Wochen</li><li>• OSLER-1 = 124 Wochen</li><li>• OSLER-2 = 60 Wochen (12 + 48 Wochen)</li></ul> <p><b>Damit sind die im Dossier vorgestellten Studien als relevant und valide zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</b></p> <p><b>2) Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde seitens G-BA in Form einer Maximierung der tolerierbaren lipidsenkenden Therapie definiert. Dieser Anforderung sind wir nachgekommen, weil:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. aufgrund der Zulassung eine Behandlung mit Evolocumab bei statintoleranten Patienten erst nach einer Maximierung, bei gleichzeitiger Verträglichkeit, der bestehenden Statintherapie erfolgen darf. Damit ist eine Statin-Eskalation als zVT ausgeschlossen.</li><li>b. andere medikamentöse Therapieoptionen, außer Ezetimib, in der Versorgung keine Rolle spielen.</li><li>c. zusätzlich jetzt in Form der neuen Auswertungen der OSLER-2-Studie auch Daten gegen eine individuell tolerierbar maximierte lipidsenkende Therapie in der Fortsetzung der im Dossier dargestellten Studien vorliegen.</li></ol> <p><b>Damit sind die im Dossier vorgestellten Studien als relevant und valide zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3) Die Relevanz von LDL-C und der zusätzlichen durch Evolocumab möglichen LDL-C-Senkung ist klar gegeben, weil:</b></p> <p>a. eine breite und konsistente Evidenzlage zur Beziehung von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion existiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epidemiologische Studien</li> <li>• Mendelsche Randomisierungsstudien</li> <li>• mehrere Outcome-Studien zu Statinen (4S, HPS, PROVE-IT etc.)</li> <li>• eine Outcome-Studie zu Ezetimib (IMPROVE-IT)</li> </ul> <p>b. Studien ohne erbrachten Nachweis der Beziehung (siehe Everett et. al 2015) die LDL-Relevanz nicht widerlegen, da</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die getesteten Substanzen zusätzliche nachteilige „off-target“ Effekte (z.B. Blutdruckerhöhung, Thromboembolien) aufwiesen</li> <li>• die LDL-C-Senkung nicht über die höhere hepatische LDL-Rezeptor-Dichte erfolgte, wie z.B. bei Statinen und PCSK9i-Inhibitoren</li> <li>• der LDL-C-Senkungseffekt nicht im Vordergrund stand und relativ gering ausfällt</li> </ul> <p>c. Medizinische Fachgesellschaften und Zulassungsbehörden weltweit das Therapieprinzip und die Relevanz einer LDL-C-Senkung anerkennen.</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
d. frühere Entscheidungen des G-BA die Versorgungsrelevanz der LDL-C-Senkung bestätigen: <ul style="list-style-type: none"><li>• Ezetimib-Therapiehinweis</li><li>• Apherese-Richtlinie</li></ul>	

## 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)
	<p>Das IQWiG kam zu der Einschätzung, dass Evolocumab in keiner der drei von Amgen dargestellten Subindikationen einen Zusatznutzen gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisen konnte. Diese waren im Einzelnen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie (Modul 4A)</li> <li>2) Statinintolerante Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie (Modul 4B)</li> <li>3) Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Modul 4C).</li> </ol> <p>Die Einschätzung des IQWiG beruht dabei auf rein formalen Gründen, eine Bewertung der eingereichten klinischen Evidenz wurde nicht vorgenommen. Im Folgenden werden diese formalen Gründe diskutiert und evidenzbasiert widerlegt.</p>	<p>Zusammenfassend hat der G-BA in der Nutzenbewertung von Evolocumab folgendes festgestellt:</p> <p><u>a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie</u></p> <p><u>a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie infrage kommt:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p>

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><b>1) <u>Studiendauer von 12 Wochen ist bei chronischen Erkrankungen nicht ausreichend</u></b></p> <p>Der Hauptkritikpunkt des IQWiG, der eine Bewertung der von Amgen dargestellten Studienevidenz verhinderte, ist die Studiendauer der direkt vergleichenden klinischen Studien zu Evolocumab mit einer Studienlaufzeit von 12 Wochen.</p> <p><b>Argumentation des IQWiG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>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 (siehe I.3, IQWiG 2015a).</i></li> <li>• <i>Ein Hauptziel der Behandlung mit Lipidsenkern ist die Reduktion von Risiken und Komplikationen vaskulärer Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass diese Zielgröße nur in Studien über einen längeren Zeitraum (i.d.R. mehrere Jahre) erfasst werden können (siehe I.7, IQWiG 2015a).</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- andere (<i>als Statine</i>) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber Ezetimib für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen, Statintoleranz oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</li> </ul> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:</b></p>

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><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Die Umfänglichkeit des klinischen Studienprogramms zu Evolocumab (PROFICIO) wurde bereits an verschiedenen Stellen positiv hervorgehoben und bewertet. Auf Basis der Breite der in klinischen Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen wurde von der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) am 17.07.2015 die Zulassung für Evolocumab im bereits dargestellten Anwendungsgebiet erteilt. Die europäische Zulassung ist der eindeutige Beweis, dass auf Basis der eingereichten Studien das Nutzen-/Risiko-Profil von Evolocumab für diese Indikation beurteilt und nachgewiesen werden konnte (EMA 2015).</p> <p>Im Zuge des Zulassungsprozesses bestand ein reger Austausch zwischen der EMA und Amgen, wobei zu keinem Zeitpunkt die Studiendauer von 12 Wochen, insbesondere vor dem Hintergrund der DESCARTES und OSLER-Studien, in Frage gestellt wurde. Der von uns zitierten und zum Zeitpunkt der Studiendurchführung geltenden Leitlinie der EMA zum Thema lipidmodifizierende Therapien ist zu entnehmen, dass die Länge</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u>  <u>b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.</u>  <u>b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p>

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>der durchzuführenden Studien zum einen vom anvisierten medizinischen Ergebnis (Outcome) und zum anderen von der Zeit abhängt, in der das maximal mögliche Ansprechen der zu prüfenden Therapie erwartet wird. Die EMA empfiehlt daher in Abhängigkeit der beiden genannten Punkte Studien von mindestens drei Monaten (12 Wochen) bis hin zu 12 Monaten (52 Wochen) Laufzeit. Diese EMA Leitlinie wurde im Dezember 2013 aktualisiert, allerdings sind die vorher dargestellten Fristen immer noch enthalten (EMA 2010, EMA 2013).</p> <p>Die Zielsetzung der im Nutzendossier zu Evolocumab präsentierten Studien war der Nachweis einer intensiven und konsistenten Senkung stark erhöhter LDL-C-Spiegel, die bei Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie zur Initiierung einer lipidsenkenden Therapie führen. Der Abbildung 1 kann entnommen werden, dass bereits nach kürzester Zeit eine annähernd vollkommene Suppression der PCSK9-Spiegel (Linie mit Kreisen) mit Hilfe von Evolocumab erfolgt, die zu einer umfassenden Absenkung der LDL-C-Spiegel (~70 %; Linie mit Quadraten) führt. Man erkennt weiter, dass das maximale Ansprechen,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</li> </ul> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><b>zu „1) Studiendauer von 12 Wochen ist bei chronischen Erkrankungen nicht ausreichend“</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mehrere Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen vor.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d.h. die maximale mögliche LDL-C-Senkung, mit Evolocumab bereits nach 14 (Abbildung 1) bzw. 21 Tagen (Abbildung 2) erreicht werden kann. Im Anschluss ist aufgrund des Rückgangs der Evolocumab-Konzentration im Blut ein erneuter Anstieg der LDL-C-Werte zu verzeichnen, weshalb die Dosierung in Höhe von 140 mg zweiwöchentlich bzw. 420 mg monatlich zu injizieren ist (EMA 2015).	

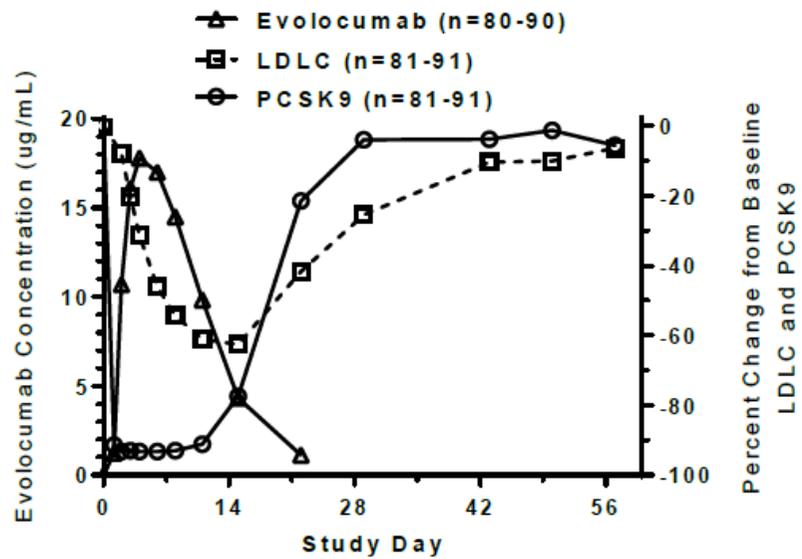


Abbildung 1: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit Evolocumab (140 mg Q2W) hinsichtlich PCSK9-Suppression und LDL-C-Senkung (Studie 20120133) Quelle: EMA 2015

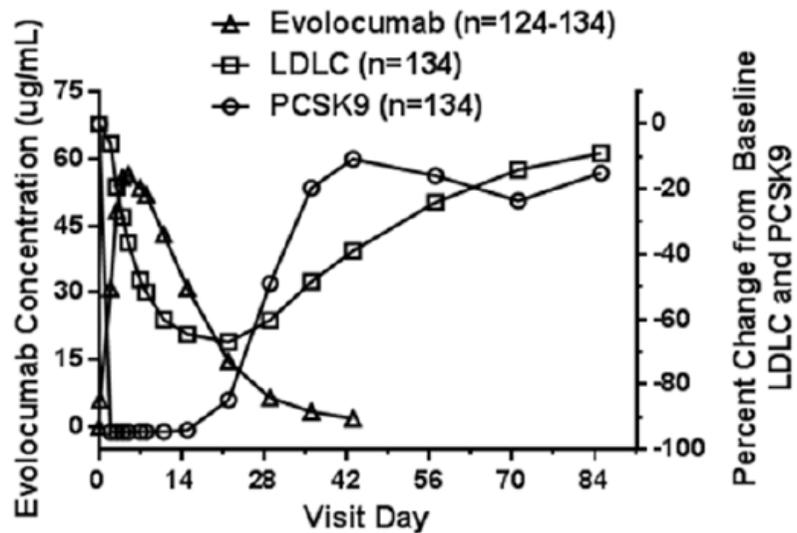


Abbildung 2: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit Evolocumab (420 mg Q2W) hinsichtlich PCSK9-Suppression und LDL-C-Senkung (Studie 20110168) Quelle: EMA 2015

Die Hauptaussage der dargestellten Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Evolocumab ist, dass Studien mit einer längeren Laufzeit als 12 Wochen nicht notwendig sind, um das maximale Ansprechen von Evolocumab im Hinblick auf eine schnelle und anhaltende LDL-C Senkung nachzuweisen. Entscheidend ist dabei die Physiologie der PCSK9 Suppression. Sobald PCSK9 supprimiert wird, wird mit sehr kurzer Latenzzeit verlässlich in

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)
	<p>wenigen Tagen der LDL-Rezeptor hoch reguliert. Die erteilte europäische Zulassung und die Empfehlung der EMA, welche vor allem für Monotherapie- und nicht für Zusatztherapie-Studien gilt, bestätigen die Relevanz der 12-wöchigen klinischen Evidenz zum Nachweis einer robusten Wirksamkeit von Evolocumab. Die Position des IQWiG ist umso weniger nachvollziehbar, vor dem Hintergrund des IQWiG-Methodenpapiers, welches hinsichtlich des Auswahlkriteriums der „Mindeststudiedauer“ insbesondere auf „indikationsspezifische Leitlinien der Zulassungsbehörden“ zurückgreift (vgl. S.52, IQWiG 2015b). Der ebenso angesprochene „chronische Charakter“ der Hypercholesterinämie, der vom IQWiG als Grundlage für die Forderung einer Studie über 52 Wochen angeführt wurde, erfährt folgende Erwähnung im Methodenpapier: „Bei chronischen Erkrankungen sollte möglichst ein längerer Zeithorizont gewählt werden, insbesondere wenn Lebenszeitgewinne erwartet werden“ (vgl. S. 73, IQWiG 2015b). Dieses Statement zusammen mit früheren Forderungen des IQWiG nach 26-Wochenstudien bei chronischen Erkrankungen unterstreichen zum einen die Willkür bei der Festlegung einer</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mindeststudiendauer von 52 Wochen im Fall von Evolocumab, zum anderen wird auf die Zielgröße Lebenszeitgewinn abgestellt, die in diesem Verfahren der Nutzenbewertung zu Evolocumab noch keine Rolle spielt.</p> <p>Das IQWiG stellt richtig fest, dass ein Hauptziel der Behandlung mit Lipidsenkern die Reduktion von Risiken und Komplikationen vaskulärer Erkrankungen ist (vgl. –I.7, IQWiG 2015a). Die initiale Therapieentscheidung des Arztes beruht jedoch insbesondere auf dem Hauptziel, der Senkung stark erhöhter LDL-C-Spiegel. Bei dieser Zielgröße konnte im Nutzendossier zu Evolocumab eine klare Überlegenheit gegenüber den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) demonstriert werden. Des Weiteren konnte ein erster positiver Trend bzgl. der Reduktion des kardiovaskulären Risikos mit Hilfe von Evolocumab aus der kombinierten Auswertung der OSLER-1/-2-Studien abgeleitet werden. Hierbei konnte im Evolocumab-Arm das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis relativ um 53 % reduziert werden (Sabatine et al. 2015a).</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichbare Ergebnisse wurden für andere Vertreter der PCSK9-Klasse berichtet (z.B. Robinson et al. 2015). Demnach stimmen wir dem IQWiG und der EMA zu, dass bei anderen zu untersuchenden Zielgrößen, bspw. die Reduktion des kardiovaskulären Risikos, klinische Studien mit längeren Laufzeiten notwendig sind. Für einen validen und robusten Nachweis der Wirksamkeit bezüglich kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität reichen unseres Erachtens jedoch auch die von IQWiG geforderten 52 Wochen nicht aus. In diesem Fall sind längere Studien notwendig, wie die zu Evolocumab durchgeführte kardiovaskuläre Endpunktstudie FOURIER. Bei FOURIER handelt es sich um eine Ereignis-getriebene Studie, wobei die prä-spezifizierte Gesamtanzahl an kardiovaskulären Ereignissen bereits Mitte 2016 vorliegen wird. Trotz der Größe der Studie (N=27.564) (Sabatine et al. 2015b) und des hohen Risikoprofils der Patienten wird sogar hier eine durchschnittliche Beobachtungszeit der eingeschlossenen Patienten von ca. 2 Jahren erwartet.</p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG liegen zu Evolocumab bereits klinische Studien vor, die die Sicherheit und</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirksamkeit über 52 Wochen klar demonstrieren. Diese wurden von der EMA in Form eines Placebo-Vergleichs gefordert, da es sich bei Evolocumab um ein Arzneimittel handelt, das in Kombination mit anderen Lipidsenkern, d.h. als Kombinationstherapie, gegeben wird (EMA 2013). Die DESCARTES-Studie, mit einer Studienlaufzeit von 52 Wochen, wurde im Nutzendossier zu Evolocumab im Detail dargestellt, um den Langzeiteffekt hinsichtlich LDL-C-Reduktion sowie das sehr gute Verträglichkeitsprofil zu bestätigen. Zusätzlich gibt es die OSLER-1- und OSLER-2-Studien, die eine randomisierte Studienlaufzeit von 52 bzw. 48 Wochen aufweisen. Diese werden im weiteren Verlauf im Detail diskutiert.</p> <p>Die Ergebnisse der OSLER-1-Studie zur prozentualen Senkung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis Woche 124 finden sich in</p> <p>Abbildung 3. Es ist zu erwähnen, dass nach der randomisierten Studienphase von 52 Wochen eine Umstellung aller Patienten auf Evolocumab erfolgte. Es ist klar ersichtlich, dass Patienten in allen Evolocumab-Armen eine konsistente und anhaltende</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

LDL-C-Senkung von ca. 60 % über 124 Wochen erfuhren. Patienten, die im Anschluss an die Elternstudie auf den Standardtherapie (standard of care, SoC)-Arm re-randomisiert wurden, zeigten einen deutlichen Anstieg der LDL-C-Werte (braune Linie), ohne Reboundeffekt (Amgen 2015a).

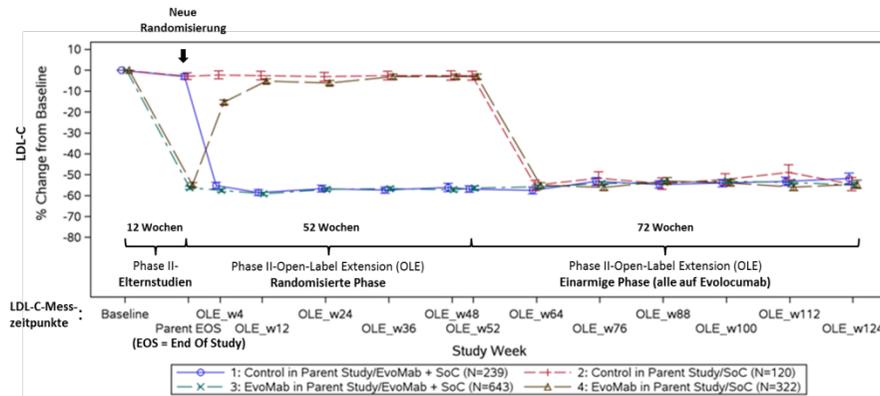


Abbildung 3: Veränderung des LDL-C-Wertes über 124 Wochen (Integrated Extension SoC-Controlled Period Analysis Set and Integrated Extension All-IP Period Analysis Set) – OS-LER-1

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)
	<p>Quelle: Amgen 2015a</p> <p>Hinsichtlich der Langzeitergebnisse aus der OSLER-2-Studie wird auf die Argumentation zum 2. Punkt verwiesen, bei dem auf die Kritik des IQWiG an der Definition der zVT eingegangen wird.</p> <p>Auf Basis der angebrachten Punkte und Daten ist es haltlos, Studien mit einer Laufzeit von 12 Wochen als unzureichend zu bewerten, wenn das Ziel der Studie die Reduktion von LDL-C ist, ein maximales Ansprechen mit Evolocumab bereits durchgängig nach zwei bis drei Wochen beobachtet werden kann und weiterhin der Nachweis erbracht wurde, dass dieser Effekt uneingeschränkt unter Fortführung der Evolocumab-Therapie über mindestens zwei Jahre erhalten bleibt. Demzufolge sind die präsentierten Studien (LAPLACE-2, GAUSS-2 und TESLA) als relevant zu erachten und zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	

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><b>2) <u>Definition der zVT für Patienten, die für Statine infrage kommen und die eine medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft haben</u></b></p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG bezieht sich auf die Definition der vom G-BA festgelegten zVT für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten, für die Statine infrage kommen.</p> <p>Für das relevante Patientenkollektiv legte der G-BA die zVT wie folgt fest:</p> <p>a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul> <p>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</li> </ul>	<p>zu „2) Definition der zVT für Patienten, die für Statine infrage kommen und die eine medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft haben“</p> <p>Für die Patientengruppe a1 (Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul> <p>Statine stellen den Standard der Versorgung in der zu betrachtenden Patientengruppe dar. Anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie können auch Statine allein die maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie darstellen, sofern alle weiteren zur Verfügung stehenden Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägung nicht infrage kommen. Die Wahl von Ezetimib als Zusatztherapie zu Statinen als zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht einer patientenindividuell optimierten maximal tolerierten</p>

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><b>Argumentation des IQWiG:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Statine stellen den Standard der Versorgung im Anwendungsgebiet dar. Somit sind Statine für diese Fragestellung Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (-I.12- IQWiG 2015a).</i></li> <li>2. <i>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung benannt und damit explizit nicht eine spezifische Therapie festgelegt (-I.12-, IQWiG 2015a).</i></li> <li>3. <i>Neben den Statinen steht eine Reihe von anderen Lipidsenkern (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) für die Patienten zur Verfügung (-I.12-, IQWiG 2015a).</i></li> <li>4. <i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit im Sinne einer bestmöglichen patientenindividuell optimierten maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zu interpretieren (-I.12-, IQWiG 2015a).</i></li> </ol>	<p>medikamentösen und diätetischen Therapie, da der G-BA keine spezifische Therapie festgelegt hat. Auch wenn Ezetimib als Zusatztherapie zu Statinen möglicherweise für einen Teil der Patienten adäquat sein kann, so ist nicht sichergestellt, dass in der hier betrachteten Patientenpopulation diese Kombination die patientenindividuell bestmögliche Therapieoption darstellt.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Statine sind der Goldstandard bei behandlungsbedürftigen Patienten mit Hypercholesterinämie, insbesondere in Deutschland. Aus diesem Grund erteilte die EMA für Evolocumab eine Zulassung, die diesen Stellenwert der Statine berücksichtigt. Evolocumab ist erst dann indiziert, wenn eine Statintherapie in maximal tolerierter Dosis nicht mehr ausreicht, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen. Ohne die Ausreizung der Statintherapie würde demnach bei diesem Hochrisikopatientenkollektiv ein Einsatz außerhalb der Zulassung (off-label) erfolgen. Demzufolge können, wie im Nutzendossier zu Evolocumab dargestellt, Statine selbst nicht als zVT herangezogen werden.</p> <p>Die Punkte 2 und 3 werden im Folgenden kombiniert betrachtet. Hierbei ist vorab klarzustellen, dass sich die Kritik auf Moduleil A des Nutzendossiers zu Evolocumab und damit auf kardiovaskuläre Hochrisikopatienten bezieht. In der Nutzenbewertung des IQWiG läuft diese Patientenpopulation unter „Fragestellung 1“.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es entspricht der Wahrheit, dass der G-BA keine einzelne Substanz explizit als zVT für Hochrisikopatienten festgelegt, er hat dieses Vorgehen allerdings auch nicht im Vorhinein ausgeschlossen. Entsprechend der Systematik zur Herleitung der zVT sind im ersten Schritt alle Wirkstoffe heranzuziehen, die zumindest eine Überlappung mit dem Anwendungsgebiet von Evolocumab aufweisen. Es gilt jedoch zu beachten, dass Fibrat (Bezafibrat sowie Fenofibrat) keine Zulassung für das Hochrisikopatientenkollektiv zur LDL-Senkung aufweisen.</p> <p>Die Zulassung von Bezafibrat 200 mg bzw. 400 mg (Ratiopharm 2014a, Ratiopharm 2014b) lautet wie folgt:</p> <p>„[...]Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• schwere Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte</li><li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.[...]“</li></ul>	

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)
	<p>Die Zulassung von Fenofibrat 250 mg (Ratiopharm 2014c) lautet wie folgt:</p> <p>„[...] Behandlung neben einer Diät oder anderen nichtmedikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• schwere Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte</li><li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird</li><li>• bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. [...]“</li></ul> <p>Der Hinweis des IQWiG auf Seite –I.24- der Nutzenbewertung, dass die Kosten für die Kombination eines Statins mit Fenofibrat (bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko) nicht dargestellt werden, ist damit falsch. Bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie ist der Einsatz von Fibraten nur zugelassen, wenn das Therapieziel die</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontrolle der Triglyzerid- und High Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterinwerte ist. Bei Evolocumab handelt es sich jedoch um ein Arzneimittel zur Senkung der LDL-C-Werte. Des Weiteren werden die Fibrate bei der Kostenberechnung des IQWiG für Patienten, die für Statine infrage kommen, nicht mehr als Therapiealternative berücksichtigt (vgl. Tabelle 7 IQWiG 2015a). Demnach stellen Fibrate für Hochrisikopatienten keine Eskalationsmöglichkeit dar, wenn eine maximal tolerierte Statin-Dosis als Therapie nicht ausreicht.</p> <p>Das letzte Kriterium bei der Herleitung der zVT ist, dass Arzneimittel dem aktuellen medizinischen Stand in der Indikation entsprechen soll. Eben dieser ist bei den vom IQWiG genannten Anionenaustauschern zu prüfen.</p> <p>Einschätzungen unabhängiger Medien, wie beispielsweise die des Arznei-Telegramms, sehen die Therapieoptionen Anionenaustauscher in „Sonderfällen als Reservemittel bei Patienten mit behandlungspflichtiger Hypercholesterinämie“ (Arznei-Telegramm 2010). Diese Einschätzung führt auch dazu, dass die Relevanz dieser Wirkstoffgruppe für die tägliche Praxis sehr</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gering ist. Aufgrund der aufwendigen Applikationsschemas von 4-6 Tabletten pro Tag (Genzyme 2014) oder als übel-schmeckende Suspension (Arznei-Telegramm 2008) ist nur in wenigen Fällen die Compliance der Patienten sichergestellt. Aufgrund der stark dosisabhängigen Wirksamkeit der Anionenaustauscher, die bei optimaler Compliance zu einer LDL-C-Reduktion von 15-21 % führen kann und den häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, werden sie in der deutschen Praxisrealität selten verschrieben (Arznei-Telegramm 2008). Ausgehend von den insgesamt 4.872.964 Hypercholesterinämie-Patienten, die in Deutschland auf Basis des IMS Disease Analyzers (IMS DA) (Bezugsjahr 2013) mit lipidsenkenden Therapien behandelt werden, erhalten lediglich 3,2 % eine Kombinationstherapie, die aus einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien außer Ezetimib besteht. Bricht man die 3,2 % zusätzlich auf einzelne Wirkstoffgruppen herunter, entfallen 0,2 % auf die Anionenenaustauscher, 0,2 % auf Nicotinsäure (in Deutschland nicht mehr verfügbar) und 2,8 % auf Fibrate, wobei hier wiederum die Indikationsstellung zu beachten ist (Amgen 2015b). Die Ergebnisse aus dem IMS Disease-</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analyzer werden durch den aktuellen Arzneiverordnungs-Report (2015) gestützt, nach dem sich die DDD-Anteile der Fibrat bzw. Anionenaustauscher an den verschriebenen lipidsenkenden Mittel in Deutschland auf 1,8 % bzw. 0,1 % belaufen und damit weiter rückläufig sind (Bezugsjahr 2014) (Klose und Schwabe 2015). Aufgrund der fehlenden Relevanz dieser Therapieoptionen entsprechen sie wohl nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Versorgungsrealität und sind damit nicht als zweckmäßige Therapie für Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie zu bewerten.</p> <p>Wie bereits oben beschrieben, stellen Statine den Goldstandard bei der Behandlung der Hypercholesterinämie dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass jede Verdopplung der Statin-Dosis im Mittel nur eine zusätzliche LDL-Reduktion von 6 % erzielt. Ezetimib in Kombination mit einem Statin kann wiederum bis zu ca. 20 % zusätzliche LDL-C-Senkung erzielen. Damit kann ein Hochdosis-Statin + Ezetimib als die maximale medikamentös verfügbare und sinnvolle Kombination angesehen werden,</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insbesondere vor dem Hintergrund, dass andere Substanzklassen keinen Stellenwert in der Versorgung haben (Welder et al. 2010).</p> <p>Abschließend ist eine maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische lipidsenkende Therapie demnach adäquat mit der Hinzunahme von Ezetimib zu einer maximal tolerierten Statin-Dosis zu definieren, bevor die Initiierung einer Lipid-Apherese infrage kommen würde. Dies entspricht dem Vorgehen in Modulteil A des Nutzendossiers zu Evolocumab. Die LAPLACE-2-Studie erfüllt durch den direkten Vergleich von Evolocumab und Ezetimib, zusätzlich zu einer maximal möglichen Statin-Dosis (Atorvastatin 80 mg/Tag), die Anforderungen an die zVT. Die Auftitration der Statin-Dosis vor der zweiten Randomisierungsphase in der LAPLACE-2-Studie stellt zudem sicher, dass die Patienten eine maximal tolerierte Statin-Dosis, entsprechend der Anforderung des Anwendungsgebiets, erhalten haben. Die Verträglichkeit der höchstmöglichen Statin-Dosis Atorvastatin 80 mg/Tag wird bestätigt, da in den</p>	<p>zur Studie LAPLACE-2 Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infragekommen, abzuleiten. Zum einen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ nicht adäquat umgesetzt, zum anderen ist die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>präsentierten Analysen der LAPLACE-2-Studie keine muskelbezogenen Nebenwirkungen berichtet wurden (Amgen 2015c).</p> <p>Der 4. Kritikpunkt des IQWiG an der von Amgen vorgenommenen Definition der zVT bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten besagt, dass eine medikamentöse lipidsenkende Therapie patientenindividuell zu maximieren sei und nicht einheitlich festgelegt werden kann. In Kombination mit dem Wunsch des IQWiG nach Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab, werden im Folgenden die Ergebnisse der bereits erwähnten OSLER-2-Studie dargestellt. Bei der OSLER-2-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Extensionsstudie, welche als Fortsetzung der bereits abgeschlossenen Phase III-Studien durchgeführt wurde. Patienten, die Ihre Einwilligung für die Teilnahme ausgesprochen hatten, wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf Evolocumab + SoC vs. SoC alleine randomisiert. Die Besonderheit hierbei ist die Definition der SoC, welche entsprechend der individuellen Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten und der Verträglichkeit durch den behandelnden Arzt oder einen qualifizierten Stellvertreter gewählt werden musste. Zusätzlich ist hierbei</p>	<p>In der Studie wurden die Patienten im Vergleichsarm festen Dosisregimes für Statine und Ezetimib zugeordnet, eine Anpassung der Dosierung während der Studie war nicht möglich. Aufgrund der fehlenden Flexibilität der Dosierung der lipidsenkenden Therapie kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine patientenindividuelle optimierte Therapie erhalten haben, insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Patienten mit unkontrollierbaren LDL-C-Werten in der Studie.</p> <p>Nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers könnten Statine selbst nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sein, da gemäß der Zulassung von Evolocumab zunächst Statine maximal zu dosieren seien, bevor Evolocumab zur Anwendung kommen könne. Statine stellen den Standard der Versorgung in der zu betrachtenden Patientengruppe dar. Anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie können auch Statine allein die maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie darstellen, sofern alle weiteren zur Verfügung stehenden Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägung nicht infrage kommen. Die Wahl von Ezetimib als Zusatztherapie zu Statinen als zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu beachten, dass diese initial gewählte lipidsenkende Therapie nach einer Stabilisierung in den ersten 12 Wochen für die restliche Laufzeit der Studie nach Bedarf weiter angepasst werden durfte. Damit ist sichergestellt, dass alle eingeschlossenen Patienten im SoC-Arm der Studie eine Maximierung der Medikation erfahren haben. Diese Definition entspricht damit der vom G-BA festgelegten Maximierung der zVT für die Gruppe von Patienten, welche noch nicht maximal austherapiert waren.</p> <p>Bei der Darstellung der Ergebnisse aus der randomisierten Phase der OSLER-2-Studie (48 Wochen) wird auf vier relevante Subpopulationen der OSLER-2-Studie fokussiert. Einerseits die Patienten aus der DESCARTES-, RUTHERFORD-2- und der LAPLACE-2-Studie (Hochrisikopatienten, Modulteil A), andererseits auf die GAUSS-2-Studie (Statinintoleranz, Modulteil B). Die Ergebnisse zur prozentualen Senkung der LDL-C-Werte sowie zum Auftreten von Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen über 48 bzw. insgesamt 60 Wochen werden im Nachfolgenden dargestellt.</p>	<p>einer patientenindividuell optimierten maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie, da der G-BA keine spezifische Therapie festgelegt hat. Auch wenn Ezetimib als Zusatztherapie zu Statinen möglicherweise für einen Teil der Patienten adäquat sein kann, so ist nicht sichergestellt, dass in der hier betrachteten Patientenpopulation diese Kombination die patientenindividuell bestmögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. Ezetimib bei den Patienten, für die Ezetimib die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, lassen sich aus der Studie zudem nicht ableiten, da die Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet wird. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline<sup>1</sup> wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.</p>

<sup>1</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, 19. Dezember 2013

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)
	<p>Die DESCARTES-Studie, mit einer Studienlaufzeit von 52 Wochen, wurde bereits in unserem Nutzendossier zu Evolocumab in aller Detailtiefe vorgestellt. Dabei ist noch einmal zu unterstreichen, dass die Studienteilnehmer vor Einschluss in die Studie auf die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie hochtitriert werden mussten bis sie das Einschlusskriterium LDL-C &lt; 100 mg/dl erreichen. Damit war sichergestellt, dass bei entsprechender Verträglichkeit hoher Statin-Dosierungen, ein LDL-C-Wert zwischen 75 mg/dl und &lt; 100 mg/dl erreicht wird. Diese Vorgabe im Studienprotokoll zusammen mit den LDL-C-Einschlusskriterien entspricht den Anforderungen des G-BA an die zVT bzw. an eine patientenindividuelle Maximierung der lipidsenkenden Therapie. Aus diesem Grund sollten die 52 Wochen-Ergebnisse der DESCARTES-Studie für die Ableitung eines medizinischen Zusatznutzens im Rahmen des AMNOG herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus sieht man in</p>	<p>Zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Unterstützung der Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab stützt sich der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich auf die beiden placebokontrollierten Studien RUTHERFORD-2 und DESCARTES. Da diese Studien die gleichen methodischen Mängel wie die LAPLACE-2-Studie aufweisen (Nicht-Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und unzureichende Studiendauer), werden diese Studien nicht weiter berücksichtigt.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 4 die Patienten, die nach Abschluss der DESCARTES-Studie mit entsprechender Einwilligung in die OSLER-2-Studie eingeschlossen wurden. Diese Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf Evolocumab und SoC randomisiert. Dabei sollte der behandelnde Arzt nach seinem Ermessen eine individuell tolerierbare lipidsenkende Therapie wählen und für die ersten 12 Wochen der randomisierten Studienphase beibehalten. Nach Abschluss der 12 Wochen durfte der behandelnde Arzt auf Basis des patientenindividuell gemessenen LDL-C-Werts, die Therapie entsprechend des Bedarfs und der Verträglichkeit der Therapie anpassen. Diese Flexibilität entspricht auch der vom G-BA geforderten zVT im Sinne einer individuellen Maximierung der lipidsenkenden Therapie. Anhand der Abbildung ist zu erkennen, dass die Hochrisikopatienten in DESCARTES aufgrund der Protokoll-Vorgaben sehr gut eingestellt waren. Der nahtlose Einschluss in OSLER-2 und die Entscheidung der behandelnden Ärzte hat initial (erste 12 Wochen) sogar zu einer Reduktion der lipidsenkenden Therapie und zu einem Anstieg der LDL-C-Werte geführt. Nach Woche 12 wurde zwar wieder eine Maximierung der Therapie versucht</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(leichter LDL-C-Abfall), allerdings konnte dieser nicht bis Woche 48 aufrechterhalten werden. Patienten, die in der OSLER-2-Studie von Evolocumab auf SoC randomisiert wurden, haben bereits bei Woche 12 den vollständigen LDL-C-Senkungseffekt verloren. Diejenigen, die wiederum von der individuell maximalen Vortherapie auf Evolocumab in OSLER-2 neu randomisiert wurden, haben innerhalb der ersten 12 Wochen den vollen LDL-C-Senkungseffekt erreicht. Damit ist die Langzeit-Wirksamkeit sogar über 100 Wochen eindeutig nachgewiesen.</p> <p>Ein ähnliches Bild ( Abbildung 5) ergibt sich auch bei der RUTHERFORD-2-Studie, die bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie durchgeführt wurde. Auch die LAPLACE-2-Studie mit Fokus auf die im Dossier betrachteten Atorvastatin 80 mg/Tag-Studienarmen ( Abbildung 6), sowie mit Fokus auf die gesamte Studienpopulation in OSLER-2 (</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 7) zeigen absolut ähnliche Ergebnisse. Eine Darstellung der entsprechenden, gepoolten Effekte aus allen drei Studien findet sich in</p> <p>Abbildung 8 und</p> <p>Abbildung 9. Es ist damit eindeutig und klar zu erkennen, dass die Wirksamkeit von Evolocumab über insgesamt 60 Wochen konsistent und anhaltend nachgewiesen werden kann. Dabei ist die Wirksamkeit nicht davon abhängig, von welchem Studienarm der Elternstudie in OSLER-2 auf Evolocumab randomisiert wurde. Alle Patienten, unabhängig von der lipidsenkenden Standardtherapie, erfahren eine langfristige durchschnittliche Senkung der LDL-C-Werte um ca. 60 %. Das Sicherheitsprofil von Evolocumab zeigt auch über 60 bzw. 100 Wochen keine Hinweise auf einen größeren Schaden im Vergleich zur individuellen Standardtherapie. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Damit kann die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT im Sinne einer individuell maximierten lipidsenkenden Therapie</p>	

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)
-----------------	--	---

belegt werden. Aufgrund der konsistenten Ergebnisse über den Zeitraum von 12/52 Wochen in den initialen Phase III-Studien und der darauffolgenden 48 Wochen in der OSLER-2 Studie, können die Langzeit-Effekte und die Langzeit-Überlegenheit von Evolocumab eindeutig demonstriert werden.

Damit gibt es für Evolocumab über einen Beobachtungszeitraum von 60 (12 + 48) bzw. 100 (52 + 48) Wochen einen **Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Population zu Fragestellung 1 aus dem IQWiG-Bericht.

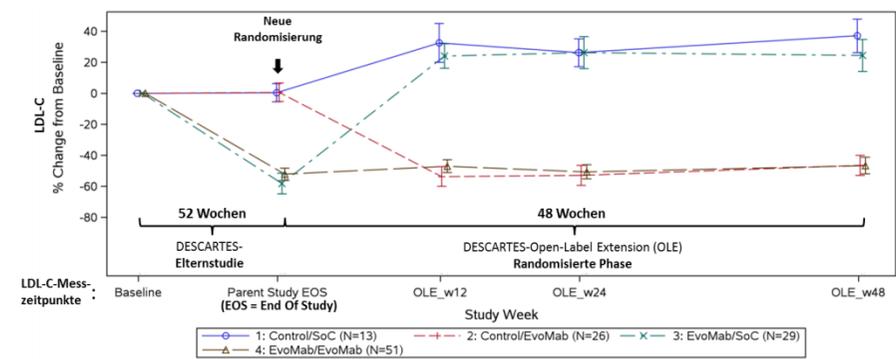
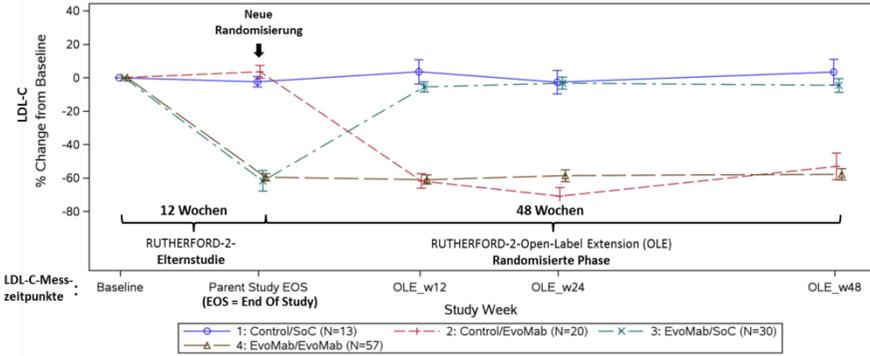


Abbildung 4: Durchschnittliche LDL-C-Senkung von

Stellungnehmer: Amgen GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Studienbeginn der Elternstudie bis Woche 48 der OLE OS- LER-2 (Eingeschlossene Hochrisikopatienten: DESCARTES) Quelle: Amgen 2015d</p>  <p>Abbildung 5: Durchschnittliche LDL-C-Senkung von Studienbeginn der Elternstudie bis Woche 48 der OLE OS- LER-2 (Eingeschlossene Hochrisikopatienten: RUTHERFORD-2) Quelle: Amgen 2015d</p>	

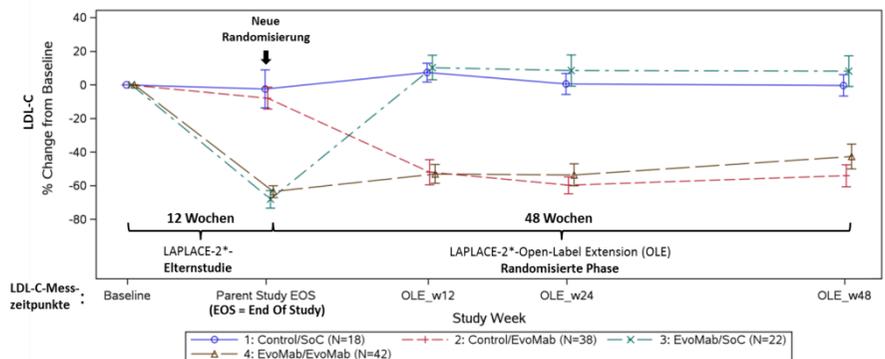


Abbildung 6: Durchschnittliche LDL-C-Senkung von Studienbeginn der Elternstudie bis Woche 48 der OLE OSLE-2 (Eingeschlossene Hochrisikopatienten: LAPLACE-2\*)  
 Quelle: Amgen 2015d; \*Patienten im Atorvastatin 80 mg/Tag-Arm

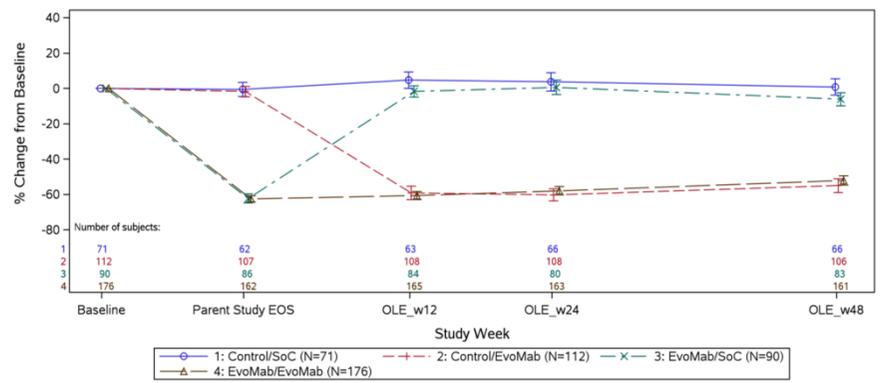


Abbildung 7: Durchschnittliche LDL-C-Senkung von Studienbeginn der Elternstudie bis Woche 48 der OLE OSLE-2 (Eingeschlossene Hochrisikopatienten: LAPLACE-2)

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)
-----------------	--	---

Quelle: Amgen 2015d

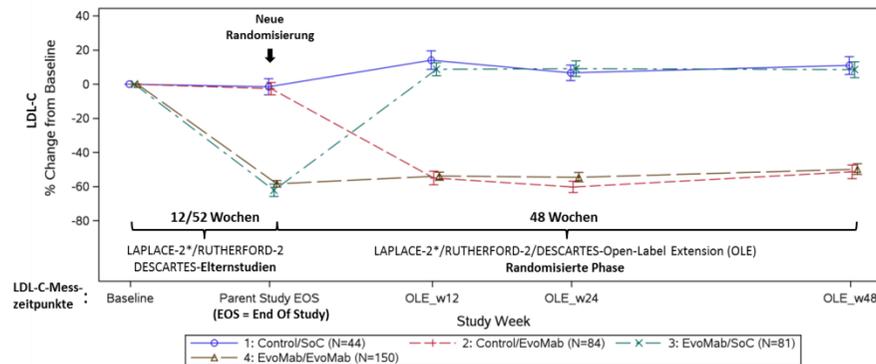


Abbildung 8: Durchschnittliche LDL-C-Senkung von Studienbeginn der Elternstudie bis Woche 48 der OLE OSLER-2 (Eingeschlossene Hochrisikopatienten aus den Studien: DESCARTES, LAPLACE-2\*, RUTHERFORD-2)  
Quelle: Amgen 2015d; \*Patienten im Atorvastatin 80 mg/Tag-Arm

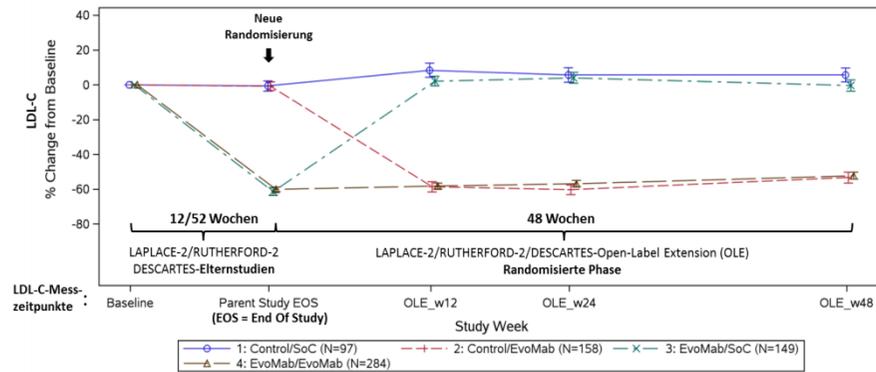


Abbildung 9: Durchschnittliche LDL-C-Senkung von Studienbeginn der Elternstudie bis Woche 48 der OLE OSLER-2 (Eingeschlossene Hochrisikopatienten aus den Studien: DESCARTES, LAPLACE-2, RUTHERFORD-2)  
 Quelle: Amgen 2015d

Tabelle 1: Übersicht zur Langzeit-Wirksamkeit und –Sicherheit mit Evolocumab über 48 Wochen auf Basis der OSLER-2-Studie – Subindikation Hochrisikopatienten

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)																					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;"><i>OSLER-2 Auswertung (48 Wochen)</i></th> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;"><i>LAPLACE-2-Studienteilnehmer</i></th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Endpunkte</th> <th style="text-align: center;">MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]</th> <th style="text-align: center;">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (Atorvastatin-Basistherapie)</td> <td style="text-align: center;">MWD: -52,32 [-67,38; -37,26]</td> <td style="text-align: center;">&lt; 0,001*</td> </tr> <tr> <td>Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (alle Basisstatintherapien)</td> <td style="text-align: center;">MWD: -50,19 [-57,45; -42,92]</td> <td style="text-align: center;">&lt; 0,001*</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)</td> <td style="text-align: center;">RR: 0,88 [0,64; 1,20]</td> <td style="text-align: center;">0,56</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)</td> <td style="text-align: center;">RR: 0,92 [0,37; 2,30]</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </tbody> </table>	<i>OSLER-2 Auswertung (48 Wochen)</i>			<i>LAPLACE-2-Studienteilnehmer</i>			Endpunkte	MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]	p-Wert	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (Atorvastatin-Basistherapie)	MWD: -52,32 [-67,38; -37,26]	< 0,001*	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (alle Basisstatintherapien)	MWD: -50,19 [-57,45; -42,92]	< 0,001*	Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 0,88 [0,64; 1,20]	0,56	Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,92 [0,37; 2,30]	1	
<i>OSLER-2 Auswertung (48 Wochen)</i>																							
<i>LAPLACE-2-Studienteilnehmer</i>																							
Endpunkte	MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]	p-Wert																					
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (Atorvastatin-Basistherapie)	MWD: -52,32 [-67,38; -37,26]	< 0,001*																					
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (alle Basisstatintherapien)	MWD: -50,19 [-57,45; -42,92]	< 0,001*																					
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 0,88 [0,64; 1,20]	0,56																					
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,92 [0,37; 2,30]	1																					

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)																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;"><i>RUTHERFORD-2-Studienteilnehmer</i></th> </tr> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>MWD [95% -KI] oder RR[95% -KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn</td> <td>MWD: -54,30 [-64,03; -44,58]</td> <td>&lt; 0,001*</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)</td> <td>RR: 1,15 [0,92; 1,45]</td> <td>0,26</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)</td> <td>RR: 1,12 [0,41;3,06]</td> <td>1</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;"><i>DESCARTES-Studienteilnehmer</i></th> </tr> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> <tr> <td>Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn</td> <td>MWD: -74,99 [-92,78; -57,21]</td> <td>&lt; 0,001*</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)</td> <td>RR: 1,09 [0,81; 1,47]</td> <td>0,56</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)</td> <td>RR: 1,45 [0,41; 5,19]</td> <td>0,74</td> </tr> </tbody> </table>	<i>RUTHERFORD-2-Studienteilnehmer</i>			Endpunkte	MWD [95% -KI] oder RR[95% -KI]	p-Wert	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -54,30 [-64,03; -44,58]	< 0,001*	Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,15 [0,92; 1,45]	0,26	Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 1,12 [0,41;3,06]	1	<i>DESCARTES-Studienteilnehmer</i>			Endpunkte	MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]	p-Wert	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -74,99 [-92,78; -57,21]	< 0,001*	Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,09 [0,81; 1,47]	0,56	Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 1,45 [0,41; 5,19]	0,74	
<i>RUTHERFORD-2-Studienteilnehmer</i>																																
Endpunkte	MWD [95% -KI] oder RR[95% -KI]	p-Wert																														
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -54,30 [-64,03; -44,58]	< 0,001*																														
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,15 [0,92; 1,45]	0,26																														
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 1,12 [0,41;3,06]	1																														
<i>DESCARTES-Studienteilnehmer</i>																																
Endpunkte	MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]	p-Wert																														
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -74,99 [-92,78; -57,21]	< 0,001*																														
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,09 [0,81; 1,47]	0,56																														
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 1,45 [0,41; 5,19]	0,74																														

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<table border="1" data-bbox="291 542 1176 1029"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="291 542 1176 619"><i>Gepoolte Analyse (DESCARTES-, LAPLACE-2-, RUTHERDORD-2-Studienteilnehmer)</i></th> </tr> <tr> <th data-bbox="291 619 728 678">Endpunkte</th> <th data-bbox="728 619 1075 678">MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]</th> <th data-bbox="1075 619 1176 678">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 678 728 746">Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn</td> <td data-bbox="728 678 1075 746">MWD: -59,67 [-68,10; -51,25]</td> <td data-bbox="1075 678 1176 746">&lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 746 728 815">Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)</td> <td data-bbox="728 746 1075 815">RR: 1,04 [0,89; 1,22]</td> <td data-bbox="1075 746 1176 815">0,64</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 815 728 884">Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)</td> <td data-bbox="728 815 1075 884">RR: 1,11 [0,61; 2,02]</td> <td data-bbox="1075 815 1176 884">0,86</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 917 1176 997">ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se *Berechnet mittels t-Test</p> <p data-bbox="291 1045 604 1085">Quelle: Amgen 2015e</p> <p data-bbox="291 1157 1176 1356">Die GAUSS-2-Studie wurde bereits ausführlich im Dossier präsentiert. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab bei statinintoleranten Patienten gegenüber Ezetimib untersuchte. Nach Abschluss der Studie wurden die zustimmenden Patienten in</p>		<i>Gepoolte Analyse (DESCARTES-, LAPLACE-2-, RUTHERDORD-2-Studienteilnehmer)</i>			Endpunkte	MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]	p-Wert	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -59,67 [-68,10; -51,25]	< 0,001	Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,04 [0,89; 1,22]	0,64	Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 1,11 [0,61; 2,02]	0,86	
<i>Gepoolte Analyse (DESCARTES-, LAPLACE-2-, RUTHERDORD-2-Studienteilnehmer)</i>																	
Endpunkte	MWD [95% -KI] oder RR [95% -KI]	p-Wert															
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -59,67 [-68,10; -51,25]	< 0,001															
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,04 [0,89; 1,22]	0,64															
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 1,11 [0,61; 2,02]	0,86															

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)
	<p>die OSLER-2-Studie eingeschlossen. Auch hier fand eine 2:1 Randomisierung statt. Die Patienten erhielten zu Beginn eine lipidsenkende Therapie nach Ermessen des behandelnden Arztes. Diese durfte nach den ersten 12 Wochen individuell (basierend auf den LDL-C-Werten) angepasst werden.</p> <p>Man sieht in der Abbildung 10, dass alle Patienten, die entweder zu Beginn der GAUSS-2-Studie oder zu Beginn der OSLER-2-Studie auf Evolocumab randomisiert wurden, eine konsistente LDL-C-Senkung aufweisen. Im Vergleich dazu konnten die Patienten, die auf eine Ezetimib-Therapie bei GAUSS-2 oder einer SoC-Therapie bei OSLER-2 randomisiert wurden, keine nennenswerte LDL-C-Senkung erreichen. Die Auswertungen zur Wirksamkeit gegenüber Ezetimib sind im Dossier dargestellt. Die Auswertungen der nachfolgenden 48 Wochen sind</p>	

Tabelle 2 zu entnehmen.

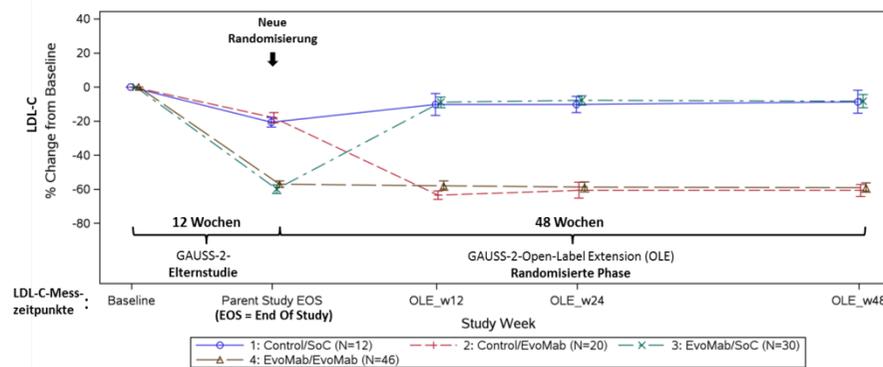


Abbildung 10: Durchschnittliche LDL-C-Senkung von Studienbeginn der Elternstudie bis Woche 48 der OLE OSLER-2 (Eingeschlossene Hochrisikopatienten mit Statintoleranz: GAUSS-2)

Quelle: Amgen 2015d

Tabelle 2: Übersicht zur Langzeit-Wirksamkeit und –Sicherheit mit Evolocumab über 48 Wochen auf Basis der OSLER-2-

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)																		
	<p><b>Studie – Subindikation statinintoleranter Patienten</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;"><i>OSLER-2 Auswertung (48 Wochen)</i></th> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;"><i>GAUSS-2-Studienteilnehmer</i></th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Endpunkte</th> <th style="text-align: left;">MWD [95%-KI] oder RR [95%-KI]</th> <th style="text-align: left;">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn</td> <td>MWD: -51,21 [-59,06; -43,36]</td> <td>&lt; 0,001*</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)</td> <td>RR: 1,02 [0,84; 1,25]</td> <td>0,81</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)</td> <td>RR: 0,62 [0,69; 7,88]</td> <td>0,24</td> </tr> </tbody> </table> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se *Berechnet mittels t-Test</p> <p>Quelle: Amgen 2015e</p> <p>Damit ist auch für Fragestellung 2 der IQWiG-Bewertung zu Evolocumab ein <b>Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</b> gegenüber der vom G-BA definierten zVT klar gegeben.</p>	<i>OSLER-2 Auswertung (48 Wochen)</i>			<i>GAUSS-2-Studienteilnehmer</i>			Endpunkte	MWD [95%-KI] oder RR [95%-KI]	p-Wert	Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -51,21 [-59,06; -43,36]	< 0,001*	Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,02 [0,84; 1,25]	0,81	Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,62 [0,69; 7,88]	0,24	
<i>OSLER-2 Auswertung (48 Wochen)</i>																				
<i>GAUSS-2-Studienteilnehmer</i>																				
Endpunkte	MWD [95%-KI] oder RR [95%-KI]	p-Wert																		
Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn	MWD: -51,21 [-59,06; -43,36]	< 0,001*																		
Gesamtrate UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE)	RR: 1,02 [0,84; 1,25]	0,81																		
Gesamtrate SUE (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE)	RR: 0,62 [0,69; 7,88]	0,24																		

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)
	<p><b>3) <u>Patientenrelevanz der zusätzlichen LDL-C-Senkung mit Hilfe von Evolocumab</u></b></p> <p><b>Argumentation des IQWiG:</b></p> <p><i>Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nannte der pU solche, die aus seiner Sicht relevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar (- l.14-, IQWiG 2015a).</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Im Zuge dieser Stellungnahme möchten wir es vermeiden, Inhalte aus unserem Nutzendossier zu Evolocumab zu replizieren. Deshalb fokussieren wir im Folgenden auf die Patientenrelevanz einer zusätzlichen LDL-C-Senkung, die mit Evolocumab über Statine und/oder Ezetimib hinaus erstmalig erreicht werden kann.</p> <p>Zunächst möchten wir allerdings auf den kürzlich erlassenen Beschluss des G-BA zu Lomitapid bzw. auf das Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung vom 27.10.2015 eingehen. Der Gegenstand dieser Nutzenbewertung war eine neue</p>	<p>Bei LDL-C-Werten handelt es sich um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoption für Patienten mit der seltenen, erblich bedingten Erkrankung homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH), die ebenso Bestandteil des Anwendungsgebiets von Evolocumab ist. Während der mündlichen Anhörung zu Lomitapid wurde bezüglich der Relevanz von LDL-C als Endpunkt auf das Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) verwiesen, das im Fall des Statins Atorvastatin eine Andersstellung ablehnte und damit eine Einordnung in die Festbetragsgruppe der Statine unterstützte. Dem Lomitapid-Wortprotokoll ist zu entnehmen, dass im Fall der HoFH das Urteil des BSG bzw. die Einschätzung des IQWiG zu LDL-C als Endpunkt nicht herangezogen werden könne, da sich weder das IQWiG noch das BSG explizit mit dieser seltenen Erkrankung auseinandersetzen. Des Weiteren wurde zugestanden, dass die LDL-C-Senkung insbesondere bei dieser Hochrisikopatientenpopulation einen Nutzen hat („das ist unstrittig“), da die Atherosklerose sich bereits in einem sehr frühen Stadium (oft bereits im Kindesalter) manifestiert und damit zu einer erhöhten Morbidität und auch Mortalität führt (G-BA 2015a).</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der mündlichen Anhörung wurde des Weiteren kritisch angemerkt, dass die Evidenzlage zu LDL-C als valides Surrogat vom Hersteller nicht vollständig dargestellt wurde. Es wurde bemängelt, dass lediglich die positive Evidenz zur Senkung des kardiovaskulären Risikos mit Hilfe der Statine bzw. die IMPROVE-IT Studie diskutiert wurden. Das IQWiG forderte stattdessen eine systematische Recherche, die sowohl die unterstützenden wie auch die kontradiktierenden Quellen zur Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung zusammenfassend darstellt. Im Nutzendossier zu Evolocumab wurde sowohl die positive Evidenz zu Statinen und Ezetimib, wie auch die neutrale bzw. negativen Evidenz aufgegriffen und diskutiert, weshalb im Fall von Evolocumab diesbezüglich keine Kritik am Nachweis der Korrelation der LDL-C Senkung mit dem kardiovaskulären Risiko geübt werden kann.</p> <p>Hinsichtlich der Evidenz zu den CETP-Inhibitoren möchten wir auf die kürzlich in der Presse diskutierte Studie ACCELERATE des CETP-Inhibitors Evacetrapib eingehen. Wie bereits bei seinen Vorgängern Torcetrapib und Dalcetrapib konnte keine</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überlegenheit hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität gezeigt werden. Wie im Nutzendossier zu Evolocumab diskutiert, konnte der ausgebliebene Erfolg dieser Outcome-Studien bisher auf ‚off-target‘ Effekte zurückgeführt werden. Die fehlende Bestätigung des Zusammenhangs des Wirkmechanismus und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, der bisher gescheiterten CETP-Inhibitoren sowie weiteren Wirkstoffklassen wurde kürzlich, sehr gut von Everett et al. aufbereitet und bewertet (Everett et al. 2015). Im Fall von Evacetrapib konnte jedoch noch nicht abschließend geklärt werden, warum das Data Safety Monitoring Committee (DSMC) nicht davon ausging, dass der primäre Endpunkt (ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt) und damit die Überlegenheit von Evacetrapib nachgewiesen werden kann. In der kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit zu CETP-Inhibitoren von Sahebkar et al. (2016) wurde bereits zu einem möglichen Scheitern Evacetrapibs Stellung genommen, obwohl die Publikation bereits vor dem offiziellen Abbruch der ACCELERATE Studie beim Journal eingereicht wurde. Sahebkar et al. beziehen sich bei ihrer Diskussion zu Evacetrapib auf die bereits publizierte</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evidenz und merken an, dass es in den Phase-2-Studien bei einer Kombination mit Statinen gegenüber der Monotherapie mit Evacetrapib zu sogenannten ‚off-target‘ Effekten kam. Erwähnt wurde u.a. dabei der Anstieg des diastolischen Blutdrucks, der auftrat wenn 100 mg/Tag Evacetrapib in Kombination mit Simvastatin 40 mg/Tag verabreicht wurde. Weitere Hinweise für das Scheitern der Therapie erhält man, wenn man sich die Wirksamkeit in Form der LDL-C-Senkung ansieht (wobei die Wirkungsweise auf andere Lipidparameter außer HDL-C noch nicht abschließend geklärt ist). In der Monotherapie konnte Evacetrapib eine LDL-C-Senkung von -23,84 % (weighted mean difference [WMD], 95 % KI: -28,29; -19,40; p&lt; 0,001) erzielen, während zusätzlich zu einem Statin nur eine Senkung der LDL-C-Werte von -13,28 % (WMD, 95 % KI: -17,61; -8,96; p&lt; 0,001) beobachtet wurde. Zusätzlich war die Wirksamkeit von der Dauer der Gabe von Evacetrapib abhängig, wobei die LDL-C-Wirksamkeit in einem Zeitraum von acht Wochen Beobachtungszeit bei -24.66 % (WMD, 95 % CI: -30,64; -18,6; p&lt; 0,001) lag, während bei einer Beobachtungszeit von mehr als acht Wochen ein Abfall der LDL-C-</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Senkungskraft dokumentiert wurde -19,75 % (WMD, 95 % KI: -24,25, -15,26; <math>p &lt; 0,001</math>) (Sahebkar et al. 2016). Da die kardiovaskuläre Endpunktstudie ACCELERATE (Nicholls et al. 2015) Evacetrapib in Kombination mit einem Statin untersucht, ist zu vermuten, dass die Studie aufgrund der fehlenden starken und konsistenten LDL-C-Senkung und der möglichen ‚off-target‘ Effekte nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnte.</p> <p>Es wird erwartet dass sich der pharmazeutische Unternehmer in naher Zukunft zu den Vermutungen äußern und Licht ins Dunkle bringen wird. Was jedoch festgestellt werden kann, ist die Tatsache, dass der fehlende Nachweis der Überlegenheit Evacetrapibs bezüglich kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität keine Widerlegung der LDL-C-Beziehung darstellt.</p> <p>Wie in Modul 4A des Nutzendossiers zu Evolocumab dargestellt, senkt Evolocumab, auf Basis der LAPLACE-2-Studie (FRAMINGHAM-Analyse), nachweislich die LDL-C-Werte bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten um ca. 42 % im Vergleich zu Ezetimib, wenn in beiden Armen zusätzlich eine</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>maximal mögliche/tolerierte Statin-Dosis gegeben wird. Diese zusätzliche Wirksamkeit entspricht in etwa der alleinigen LDL-C-Senkungskraft von Simvastatin 20 mg/Tag gegenüber Placebo (ca. 38 %, LDL-C-Wert zu Studienbeginn (Durchschnitt): 182 mg/dl) (Law et al. 2003). In der 4S-Studie konnte mit diesem Senkungspotenzial der LDL-C-Werte über sechs Jahre Studienlaufzeit das kardiovaskuläre Risiko (Endpunkt: Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)) nachweislich um 33 % gegenüber Placebo gesenkt werden (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994).</p> <p>Man muss jedoch bedenken, dass die kardiovaskuläre Risikoreduktion auch stark von den Ausgangs-LDL-C-Werten der Patienten bei Therapieinitiation abhängig ist (u.a. Ference et al. 2013, Laufs 2015). Laufs (2015) stellte fest, dass das absolute kardiovaskuläre Risiko umso stärker gesenkt werden kann, je höher der LDL-C-Ausgangswert des Patienten bei Therapieinitiation/Therapieanpassung ist (siehe</p> <p>Abbildung 11). Nachdem Evolocumab primär bei Patienten mit besonders hohem kardiovaskulären Risiko Anwendung findet,</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>u.a. aufgrund von Langzeitexposition, zu hohen LDL-C-Werten und zusätzlichen Begleitdiagnosen, ist zu erwarten, dass die zusätzliche LDL-C-Senkung von ca. 42 % im Vergleich zu E-zetimib und einem maximal tolerierten Statin zu einer klaren kardiovaskulären Risikoreduktion führen wird. Modellhaft kann man auf Basis der Risikoreduktionsgeraden von Laufs (2015) errechnen, dass bei einem beispielhaften LDL-C-Ausgangswert von 160 mg/dl und bei Ansetzen der 42 % LDL-C-Reduktion mit Evolocumab eine Reduktion auf ca. 93 mg/dl (LDL-C-Zielwerterreichung &lt; 100 mg/dl) möglich ist, die entsprechend zu einer relativen kardiovaskulären Risikoreduktion von ca. 33 % führen könnte. Vergleichbare Modelldaten wurden bereits in Modul 4 des Nutzendossiers zu Evolocumab präsentiert (43 % relative Risikoreduktion bei der Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse durch den Einsatz von Evolocumab bei einem LDL-C-Ausgangswert von 123 mg/dl).</p>	

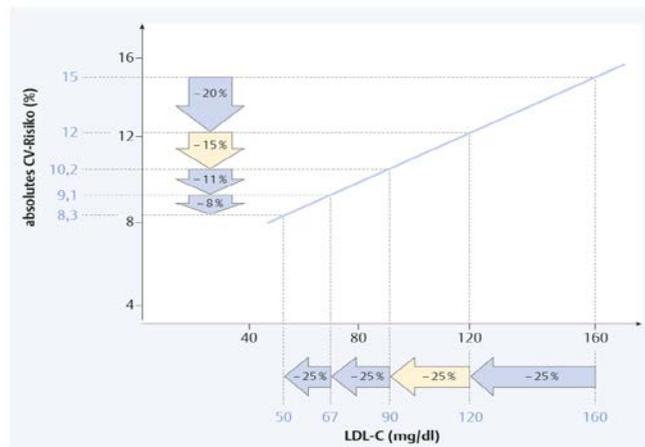


Abbildung 11: Verhältnis der absoluten Risikoreduktion pro 25 % Senkung des LDL-C zur Höhe des Ausgangs-LDL-C  
Quelle: Laufs 2015

Anfang 2015 wurden die ersten Ergebnisse der offenen Langzeitstudien OSLER-1/-2 zu Evolocumab veröffentlicht. Nach einer Beobachtungsdauer von 48 Wochen zeigte sich ein klarer Trend zugunsten Evolocumabs, hinsichtlich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Bei einem mittleren Ausgangs-LDL-C-Wert von 120 mg/dl konnte unter Evolocumab plus lipidsenkender Standardtherapie (SoC) gegenüber SoC eine Risikoreduktion von ca. 53 % (HR 0.47; 95 %-KI: 0,28-0,78; p=0,003) erreicht werden (Sabatine et al. 2015a). Würde man die bereits erwähnte Methodik von Laufs (2015) heranziehen, würde mit der durchschnittlichen erreichten LDL-C-Senkung von 61 % und dem durchschnittlichen Ausgangs-LDL-C-Wert von 120 mg/dl rein rechnerisch eine relative Risikoreduktion von

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)
	<p>ca. 30 % erzielen werden können. Der Unterschied zwischen der errechneten und der beobachteten relativen Risikoreduktion dieser post hoc Studiauswertung liegt unter anderem an der, für die hier relevante Zielgröße, zu kurzen Beobachtungsdauer. Zum Nachweis einer robusten Reduktion des kardiovaskulären Risikos bedarf es Studien mit einer mehrjährigen Laufzeit, wie der FOURIER-Studie. Trotzdem kann aus den Ergebnissen dieser Analyse ein klarer positiver Trend hinsichtlich des Potenzials von Evolocumab zur kardiovaskulären Risikoreduktion abgeleitet werden.</p> <p>In der Zusammenschau der dargestellten Punkte, ist die Relevanz der zusätzlichen LDL-C-Senkung von Evolocumab, über die eines maximal tolerierten Statins und/oder Ezetimib hinaus, eindeutig in einen medizinischen Zusatznutzen zu übersetzen, der insbesondere bei Hochrisikopatienten zu einer stark ausgeprägten zusätzlichen kardiovaskulären Risikoreduktion führen kann. Des Weiteren spricht die neue Evidenz zu Evacetrapib keineswegs gegen die LDL-C-Kausalität und die Robustheit der LDL-C-Beziehung, da die Wirkweise der CETP-Inhibitoren stark von der der Statine, Ezetimib und auch Evolocumab</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abweicht und die klinischen Auswirkungen einer umfassenden HDL-C-Erhöhung auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse noch nicht ausreichend untersucht wurde. Ob eine starke HDL-C-Steigerung bei gleichzeitiger moderater LDL-C-Senkung eine mögliche neue effektive Therapieoption für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie darstellt, wird die Anacetrapib-Studie REVEAL spätestens Anfang 2017 beantworten (Clinicaltrials.gov 2015a).</p> <p>Aus diesem Grund besteht weiterhin die Forderung seitens Amgen einen <b>nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</b> für die drei betrachteten Subindikationen – Hochrisikopatienten (A), Patienten mit Statintoleranz (B) sowie Patienten mit HoFH (C) - zuzuerkennen.</p>	
	<p><b>4) <u>Besondere Rolle der Apherese für statinintolerante Patienten nicht klar</u></b>  <b>Standpunkt Amgen:</b>            Wie im Modul 3B dargestellt, haben Patienten, bei denen aufgrund von Intoleranz oder anderen Kontraindikationen keine Statine eingesetzt werden können – im Gegensatz zu den im</p>	<p>b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist:            b1) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:</p>

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>Modul 3A dargestellten Patientenkollektiv der Hochrisikopatienten – keine oder nur sehr limitierte Möglichkeiten einer adäquaten und umfänglichen LDL-C Senkung. Der Cholesterinreduktionshemmer Ezetimib reduziert die LDL-C Spiegel bis zu 20 % (Knopp et al. 2003). Selbst durch die Kombination zweier Substanzen, wie beispielsweise Ezetimib und Fibrate und/oder Anionenaustauscher werden gemäß der bekannten Größenordnung die LDL-C-Spiegel nur maximal um 18 - 25 % reduziert (Arznei-Telegramm 2008). Dies liegt deutlich unter dem Ausmaß der LDL-C-Reduktion, die mit einer wirksamen Statindosis möglich ist. Dieses Potenzial reicht i.d.R. nicht aus, um die empfohlenen LDL-C Zielwerte zu erreichen bzw. in die Nähe der Zielwerte zu gelangen. Des Weiteren finden Kombinationen mit Fibraten und/oder Anionenaustauschern in der Behandlungsrealität selten Anwendung (siehe auch Punkt 2).</p> <p>Statinunverträglichkeit, die ein Absetzen oder eine Dosisreduktion der Statintherapie bedingt, bedeutet für den betroffenen Patienten persistierende, erhöhte LDL-C-Werte. Darüber hinaus sind Patienten, die bereits mehrere Statine erhalten haben und aufgrund wieder aufgetretener muskulärer Beschwerden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul> <p>b2) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.</p> <p>b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</li> </ul> <p>Die Evidenz zu den infrage kommenden Therapien ist insbesondere in Bezug auf die homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie limitiert. Dies ist vor dem Hintergrund der äußerst geringen Prävalenz der Erkrankung zu betrachten. Die Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien sehen therapeutische Maßnahmen zur Senkung des LDL-C vor, wie sie prinzipiell auch bei anderen Formen der familiären Hypercholesterinämie angewendet werden. Angesichts der Notwendigkeit einer starken LDL-C-Reduktion bestehen jedoch Unterschiede in der Indikationsstellung, insbesondere für den Einsatz der nicht-medikamentösen Behandlungen. Sofern</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die weitere Einnahme verweigern, häufig aufgrund ihrer Erfahrungen nicht bereit, eine erneute Therapie mit Statinen zu initiieren. Laufs et al. stellten in ihrer Übersichtsarbeit zu Statin-assoziierten Muskelbeschwerden dar, dass die Gesamtsterblichkeit direkt mit der Einnahmetreue von Statinen korreliert (Laufs et al. 2015). Aufgrund persistenter LDL-C-Werte oberhalb des Zielwertes sind Patienten mit Statinintoleranz daher weiter einem hohen residualen Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ausgesetzt (Reiner et al. 2011, Shalev et al. 2009). Zusammengefasst bricht diesen Patienten aufgrund der Intoleranz gegenüber Statinen die ‚effektivste Säule‘ der lipidsenkenden Therapie weg, wodurch sie einen hohen medizinischen Bedarf für weitere Therapieoptionen aufzeigen. Dieser kann in Theorie aktuell nur über die „ultima ratio“ Behandlung mit einer LDL-Apherese gedeckt werden.</p>	<p>möglich, wird für die medikamentöse Lipidsenkung in der Regel ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der Statine verwendet, das ggf. mit weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln kombiniert werden kann. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-C-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie.</p>

### **5) Kritik an der Darstellung der Patientenpopulation in den Modul 3 A-B**

Das IQWiG schreibt in seiner Bewertung: „Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist jedoch in Gänze nicht nachvollziehbar und kann abschließend nicht bewertet werden.“ (-I.23-, IQWiG 2015a).

Dieser Einschätzung des IQWiGs kann aus folgenden Gründen nicht gefolgt werden:

1. Das IQWiG räumt selbst ein, dass es nur sehr heterogene und wenig belastbare, öffentlich zugängliche Daten gibt.
2. Die IMS Disease Analyzer Datenbank, die in unserem Dossier zur Ermittlung der Zielpopulationen herangezogen wurde, ist eine valide, repräsentative und bereits in einigen AMNOG-Bewertungen herangezogene Quelle, die auch als solche akzeptiert wurde.
3. Die Darstellung im Dossier und die getroffenen Annahmen zur Bestimmung der einzelnen Zielpopulationen werden im IQWiG-Bericht sehr detailliert beschrieben. Damit scheint die Nachvollziehbarkeit dieser Darstellung durchaus gegeben zu sein.
4. Ein konkreter Vorschlag, wie man die Zielpopulationen genauer und valider ermitteln könnte, fehlt in dem vorliegenden IQWiG-Bericht völlig.

Um der angeführten IQWiG-Kritik zu begegnen, greifen wir im Nachfolgenden dennoch die einzelnen Punkte auf und

Die Zielpopulation für Evolocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximalen tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder die eine Statintoleranz oder -kontraindikation aufweisen. Zudem beschränkt sich die infrage kommende GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatienten gemäß der aktuell gültigen Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des G-BA, nach der Lipidsenker nur zulasten der GKV verordnungsfähig sind, für Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder bei einem hohen kardiovaskulären Risiko (> 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Da die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und in der Stellungnahme dargestellten Daten zu Herleitung und Selektion der Patientenzahlen für die einzelnen Zielgruppen nicht in Gänze nachvollziehbar sind, da Informationen zum methodischen Vorgehen hinsichtlich der Datengewinnung, Auswertung und methodischem Vorgehen (insbesondere hinsichtlich der Hochrechnung auf Deutschland, Filterkriterien) nicht vorliegen, werden die Daten des Dossiers nicht den Patientenzahlen im Beschluss zu Grunde gelegt. In der Gesamtbetrachtung scheint es sich bei den ermittelten Daten um eine Überschätzung zu handeln. Allein die für die Patientengruppe, für die eine LDL-Apherese infrage kommt, ermittelte Anzahl von 96 618 der GKV-Patienten lässt im Vergleich zu den im Qualitätsbericht der KBV jährlich dokumentierten Anträgen zur Durchführung einer LDL-Apherese (im Jahr 2013: 1160 Anträge, 2014: 1221 Anträge) eine Überschätzung der Patientenzahlen vermuten.

<p>beantworten diese gerne. Dabei referenzieren wir hinsichtlich der Methodik übergreifend auf den Analysebericht (IMS 2015).</p> <p><b>Argumentation des IQWiG:</b></p> <p><i>Wie die Daten für Deutschland hochgerechnet und adjustiert wurden. Es ist nicht nachvollziehbar wie die 4 284 101 Patienten in Deutschland mit Diagnose primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie mit einem LDL-C-Wert <math>\geq 100\text{mg/dl}</math> berechnet wurden (-I.23-, IQWiG 2015a).</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Der Vorteil des IMS Disease Analyzer liegt darin, dass diese Datenbank eine repräsentative Stichprobe enthält, welche zuverlässige Hochrechnungen auf die Gesamtpopulation in Deutschland erlaubt. Für die Methodik zur Ermittlung der entsprechenden Hochrechnungsfaktoren wird hiermit auf den IMS-Bericht verwiesen (IMS 2015). Für die Berechnung der Patientenpopulation von <b>4.284.101</b> Patienten wurden folgende Schritte unternommen:</p> <p>a) Einschluss von männlichen und weiblichen Erwachsenen ab 20 Jahren mit einer ICD-10 Diagnose für Hypercholesterinämie (E78.0) oder gemischter Dyslipidämie (E78.2, E78.4, E78.5, E78.8 und E78.9) mit verfügbaren LDL-C-Werten. Dabei wurden die Daten aus dem Referenzjahr 2013 herangezogen (N = 5.962.099).</p>	<p>Die im Änderungsbeschluss von Evolocumab unter „a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie“ angegebene Anzahl der Patienten der Patientenpopulation a3) „Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ von ca. 1.500 Patienten beruht auf den Angaben zur Anzahl der Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, für die im Jahr 2014 im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ein Antrag für eine LDL-Apherese genehmigt wurde<sup>2</sup>. Es ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation a3) nicht nur Patienten umfasst, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, sondern die Hochrisikopatienten, für die grundsätzlich die Indikation einer LDL-Apherese besteht, jedoch mit dieser nicht zwingend behandelt werden müssen. Jedoch lässt sich die Zahl der Patienten, für die die Indikation einer LDL-Apherese besteht – diese aber nicht erhalten bzw. keinen Antrag stellen – nicht genau beziffern. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der Angabe im Beschluss um eine Unterschätzung der Patientenzahl handelt (siehe auch Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Alirocumab <a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse</a>)</p>
---	--

<sup>2</sup> Laut KBV Qualitätsbericht 2015: 1.472 angenommene Neu- und Folgeaufträge im Jahr 2014.

- b) Ausschluss der Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit mindestens einem vorhandenen LDL-C-Wert < 100 mg/dl im Jahr 2013 (n = 1.677.998).
- c) Im Ergebnis gibt es in Deutschland 4.284.101 kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit einem LDL-C-Wert  $\geq$  100 mg/dl.

Amgen macht sich zum Ziel insbesondere kardiovaskulären Hochrisikopatienten, die ihre LDL-C-Ziele trotz einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis nicht erreichen und ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, auch durch Vorliegen bestimmter Begleitdiagnosen, mit Evolocumab eine neue Therapieoption auf dem Markt zur Verfügung zu stellen. Daher fokussiert Amgen auf die Zusammenarbeit mit spezialisierten Facharztgruppen, da zu erwarten ist, dass Patienten mit dem höchsten medizinischen Bedarf dort vorstellig werden.

**Argumentation des IQWiG:**

*Wieso die Angaben zu beschriebenen prozentualen Anteilen von dargestellten absoluten Ergebnissen teilweise abweichen (siehe beispielsweise oben Schritt 2 und auch Abbildung 14 in Modul 3A und Abbildung 2 in Modul 3B) (siehe –I.23- IQWiG 2015a).*

**Vorgeschlagene Änderung von Amgen:**

Gemäß der Arzneimittelrichtlinie dürfen nur Hochrisikopatienten (kardiovaskuläres Risiko > 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre bzw. Sekundärprävention) medikamentös lipidsenkend behandelt werden. Im Umkehrschluss sind alle Patienten ohne

	<p>medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung als Niedrigrisikopatienten einzustufen. Die seitens IQWiG festgestellten Ungenauigkeiten bei der prozentualen Darstellung wurden berichtigt (Amgen 2015f). Es ergeben sich keine Änderungen für die absoluten Zahlen.</p>	
	<p><b>6) <u>Apherese-Population wird überschätzt</u></b></p> <p><b>Argumentation des IQWiG:</b></p> <p><i>Auch wenn die Berechnungen des pU aus den genannten Gründen nicht bewertbar sind, erscheint im Abgleich mit dem Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) die zu Fragestellung 3 ermittelte Anzahl von 96 618 der GKV-Patienten unplausibel. Im Qualitätsbericht der KBV wird jährlich über Anträge zur Durchführung einer LDL-Apherese u. a. bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung berichtet. Danach wurden im Jahr 2013 1160 Anträge und im Jahr 2014 1221 Anträge angenommen [21,22] (-I.23-, IQWiG 2015a).</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Dieser Feststellung des IQWiG können wir nicht folgen. Patienten, die eine, wie bereits klar definiert, maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhalten und dennoch einen LDL-C-Wert <math>\geq 100</math> mg/dl aufweisen, sind anhand der aktuell gültigen Apherese-Richtlinie für eine LDL-C-Apherese geeignet (G-BA 2015b). Der IQWiG-Verweis auf die KBV-Qualitätsberichte stellt eine massive Unterschätzung der genannten Zielpopulation dar und entspricht lediglich der gegenwärtigen „Ist“-</p>	<p>Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.</p>

	<p>Situation, wobei selbst diese „Ist“-Situation stark unterschätzt wird. Bei dieser Betrachtungsweise werden sehr viele relevante Aspekte wie z.B. komplexes Antragsverfahren, kleiner Kreis zugelassener Ärzte, restriktive LDL-C-Kommissionen, limitierter Kenntnisstand bezüglich LDL-Apherese, fehlende Akzeptanz der invasiven Therapie, regionale Verfügbarkeit etc. außer Acht gelassen. Es geht bei Fragestellung 3 nicht um Patienten, die bereits aktiv mit LDL-C-Apherese behandelt werden, sondern Patienten die diese Therapie in Deutschland benötigen. Wenn die maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung ausgeschöpft ist, gibt es keine validen Gründe, diese Patienten nicht auf die Apherese einzustellen. Allerdings ist hier zu beachten, dass Patienten häufig selbst entscheiden nicht apheresiert zu werden, aufgrund des invasiven Charakters, des hohen Zeitaufwands oder auch wegen der zusätzlich zur Therapie anfallenden Reisezeit, nachdem die Dichte der Apherese-Zentren in Deutschland sehr heterogen ist. Es wäre nicht im Sinne der Patienten bzw. nicht zweckmäßig nur Patienten heranzuziehen, die bereits mit LDL-Apherese behandelt werden.</p>	
	<p><b>7) <u>Apherese erfolgt in Deutschland im 2-wöchentlichen Rhythmus</u></b></p> <p><b>Argumentation des IQWiG</b></p> <p><i>Für die LDL-Apherese geht der pU von einer Behandlungsfrequenz von 1-mal pro Woche (52-mal pro Jahr) aus. In einer</i></p>	

*Leitlinie der European Society of Cardiology und der European Atherosclerosis Society zur Behandlung von Dyslipidämien wird die Frequenz der LDL-Apherese mit 1-mal alle 2 Wochen bis 1-mal pro Woche benannt [39]. Daher ist eine Spanne von 26 bis 52 Behandlungen pro Jahr möglich (siehe –I.26-, IQWiG 2015a).*

#### **Vorgeschlagene Änderung von Amgen:**

Die vorgeschlagene Apheresefrequenz von Q2W wird, wie vom IQWiG richtig dargestellt, in europäischen medizinischen Leitlinien empfohlen. Dennoch erhält der Großteil der Patienten in Deutschland eine wöchentliche Behandlung. Dies hängt zum einen mit dem hohen kardiovaskulären Risiko dieser Patienten zusammen (Apherese als „ultima ratio“), zum anderen ist aufgrund des stark ausgeprägten Reboundeffekts der Apherese in vielen Fällen eine wöchentliche Behandlung zwingend nötig.

Die im Dossier dargestellten Informationen zur Frequenz der LDL-Apherese wurden einer aktuellen Umfrage entnommen. Diese wurde Anfang des Jahres 2015 an fünf deutschen Apherese-Zentren mit insgesamt 202 erfassten Patienten von Amgen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Umfrage belegen eine durchschnittliche Apherese-Frequenz von 3,7 Behandlungen pro Monat (Amgen 2015g). Hettich und Heigl (2014) gehen im Praxisalltag ebenfalls von einer Behandlungsfrequenz von in der Regel QW aus. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der Apherese gehen wir daher von einem wöchentlichen Behandlungsrhythmus (vier Behandlungen pro Monat) aus und diese Angabe als valide bewertet.

Für die Kostenberechnung wurde angenommen, dass die LDL-Apherese zyklisch wöchentlich bis alle 2 Wochen durchgeführt wird.

	<p><b>8) <u>Gegenüber der zVT Apherese wurden keine Daten präsentiert</u></b></p> <p><b>Argumentation des IQWiG</b></p> <p><i>Für Fragestellung 3 (Patienten bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipid-senkung ausgeschöpft worden sind) gibt der pU an, dass derzeit kein Zusatznutzen gegenüber der LDL-Apherese auf Basis von RCT erbracht werden könne. Eine konsistentere Wirksamkeit und eine Vermeidung der mit der Apherese-Behandlung einhergehenden physischen und psychischen Belastungen könne laut pU allerdings auf den bereits vorliegenden Daten zu Evolocumab als gegeben betrachtet werden (-I.19-, IQWiG 2015a).</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Um den G-BA Anforderungen bezüglich Evidenz für Patienten, bei denen die maximale lipidsenkende Therapie ausgeschöpft ist, für welche als zweckmäßige Vergleichstherapie die LDL-Apherese in Frage kommt, nachzukommen, hat sich Amgen durch den G-BA bezüglich des Studiendesigns beraten lassen. Das Beratungsergebnis berücksichtigend hat Amgen eine Phase 3 Studie geplant und der Ethikkommission zur Genehmigung vorgelegt, deren Votum in Kürze erwartet wird. Begründet durch eine nicht unerhebliche Vorlaufzeit bezüglich der Erstellung und der Genehmigung einer Studie war es zeitlich nicht möglich, die Studienergebnisse in dem eingereichten Nutzenbewertungsdossier zu berücksichtigen. Folgend der</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>Rekrutierung der Studienzentren und vorbehaltlich des positiven Ethikvotums werden in Kürze die ersten Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Diese randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit sowie Aspekte zur Lebensqualität von Evolocumab mit der LDL-Apherese vergleichen (Clinicaltrials.gov 2015b).</p>	
	<p><b>9) <u>QM Dosierung von Evolocumab wurde nicht dargestellt</u></b></p> <p><b>Argumentation des IQWiG:</b></p> <p><i>Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Evolocumab mit 8930,65 €. Da er nicht die Obergrenze des Verbrauchs berücksichtigt, unterschätzt der pU die Arzneimittelkosten (siehe –I.27-, IQWiG 2015a).</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Amgen weist die Kritik der Unterschätzung der Kosten von Evolocumab zurück. Evolocumab ist für die Q2W Anwendung (ein 140 mg Fertigpen), sowie für die QM Anwendung (420 mg) zugelassen. Derzeit ist Evolocumab als 140 mg Fertigpen erhältlich. Amgen plant, vorbehaltlich der EU Zulassung, eine monatliche Applikationsform (Automatischer Minidosierer, AMD) für die Verabreichung von einmal monatlich 420 mg ab Mitte 2016 zu den gleichen Jahrestherapiekosten wie die Q2W Applikation anzubieten. Der Zulassungsantrag für den AMD ist bereits bei der EMA eingereicht. Bis zur Zulassung und Einführung des AMD wäre die Anwendung von Evolocumab 420 mg einmal</p>	<p>Für die primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis entweder 140 mg Evolocumab alle zwei Wochen oder 420 mg Evolocumab einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.</p> <p>Für Evolocumab (in der Monotherapie) ergibt sich daher folgende Spanne der Jahrestherapiekosten:</p> <p>8 930,65 € - 12 365,52 €</p>

monatlich derzeit nur mit drei subkutanen Injektionen von Evolocumab 140 mg (Fertigpen) innerhalb von 30 Minuten möglich. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen äquivalent ist, spielt die monatliche Dosierung im Versorgungsalltag vorerst keine Rolle, zumal der Einsatz von drei Fertigpens pro Monat eine Zuwiderhandlung gegen das Wirtschaftlichkeitsgebots durch den verordnenden Arzt darstellen würde (§ 12 SGB V: Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein, sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Bis zur Einführung des AMD wird von der monatlichen 420 mg Dosierung durch die kurz aufeinander folgende Verabreichung von drei Fertigpens á 140 mg von Seiten Amgens abgeraten, begründet durch:

1. die unnötig höheren Kosten für das Gesundheitssystem,
2. die Zuwiderhandlung gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot sowie die unnötig höheren Belastungen des ärztlichen Budgets für Arzneimittelausgaben, sowie
3. der unnötig stärkeren Belastung des Patienten durch drei kurz nacheinander folgende Injektionen.

Bisher liegen Amgen keine Informationen vor, dass die 420 mg Dosierung durch die Verabreichung von drei Fertigpens verordnet oder verabreicht wurde. Es handelt sich momentan um eine rein theoretische Dosierung, die derzeit nach unserer Kenntnis keine Anwendung findet. Der fehlenden Relevanz geschuldet sowie durch die Versicherung Amgens die Jahrestherapiekosten des 420 mg AMD nach Einführung preislich mit der 140 mg

	<p>Dosierung gleich zu setzen (siehe Dossier Module 3A, 3B, 3C), führt zur Feststellung, dass die Darstellung der Kosten für die monatliche 420 mg Dosierung durch Verabreichung von drei 140 mg Fertigpens eine künstliche, unrealistische Überschätzung der Kosten darstellen würde.</p>	
--	--	--

### Literaturverzeichnis

- Amgen 2015a: Ausgewählte Studienergebnisse der OSLER-1-Studie [Amgen data on file].
- Amgen 2015b: Auswertungen des IMS Disease Analyzers [Amgen data on file].
- Amgen 2015c: Modul 4 A- Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie; [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1143/2015-09-15\\_Modul%204A\\_Evolocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1143/2015-09-15_Modul%204A_Evolocumab.pdf) [Zugriff am 04.01.2016].
- Amgen 2015d: Ausgewählte Studienergebnisse der OSLER-2-Studie [Amgen data on file].
- Amgen 2015e: Statistische Berechnung zu 48 Wochenergebnissen der OSLER-2-Studie [Amgen data on file].
- Amgen 2015f: Berechnung der Zielpopulation für Evolocumab in Deutschland [Amgen data on file].
- Amgen 2015g: Ergebnisse der Aphda-Studie [Amgen data on file].
- Arznei-Telegramm 2008: Bewertung: Anionenaustauscher Lipidsenker, Einstoffpräparate (C10A); <http://www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=012169/012169&art=Gruppe> [Zugriff am 24.11.2015].
- Arznei-Telegramm 2010: Bewertung: Anionenaustauscher Lipidsenker, Einstoffpräparate (C10A); <http://www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=012169/012169&art=Gruppe> [Zugriff am 24.11.2015].
- Clinicaltrials.gov 2015a: REVEAL: Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01252953?term=%22Anacetrapib%22+> [Zugriff am 23.12.2015].
- Clinicaltrials.gov 2015b: Trial Assessing Evolocumab (AMG 145) Compared to LDL-C Apheresis in Subjects Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585895?term=%22Evolocumab%22+AND+%22apheresis%22&rank=1> [Zugriff am 23.12.2015].
- EMA 2010: Guideline on Lipid Lowering agents; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/12/WC500100189.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100189.pdf) [Zugriff am 04.01.2016].
- EMA 2013: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf) [Zugriff am 04.01.2016].

- EMA 2015: Assessment Report Repatha International non-proprietary name: evolocumab [Amgen data on file].
- Everett BM, Smith RJ and Hiatt WR: Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors — The Clinical Benefit of Lipid Drugs; N Engl J Med 373;17.
- G-BA 2015a: Mündliche Anhörung - Wirkstoff Lomitapid; [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-92/2014-04-29\\_Wortprotokoll\\_end\\_Lomitapid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-92/2014-04-29_Wortprotokoll_end_Lomitapid.pdf) [Zugriff am 04.01.2016].
- G-BA 2015b: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung; [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL\\_2015-02-19\\_iK-2016-05-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf) [Zugriff am 04.01.2016].
- Genzyme 2014: Fachinformation Cholestagel 625 mg Filmtabletten; <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010660> [Zugriff am 04.01.2016].
- Hettich und Heigl 2014: Lipidapherese Indiaktionen und Nutzen; Nephrologe 2014 · 9:319–331.
- IMS 2015: Methodenbeschreibung Disease Analyzer Auswertungen [Amgen data on file].
- IQWiG 2015a: Evolocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11\\_A15-38\\_Evolocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11_A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [Zugriff am 04.01.2016].
- IQWiG 2015b: Allgemeine Methoden Version 4.2; [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) [Zugriff am 04.01.2016].
- Klose und Schwabe: Arzneiverordnungsreport 2015 – Lipidsenker; S.745-756.
- Knopp RH, Gitter H, Truitt T et al. 2003: Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. European Heart Journal (2003) 24, 729–741.
- Laufs U, Scharnagl H, Halle M et al. 2015: Treatment options for statin-associated muscle symptoms. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 748–55.
- Laufs 2015: LDL-Cholesterin: von der Hypothese zur Kausalität; Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 761-764.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis; bmj 2003;326:1423.
- Nicholls SJ, Lincoff M, Barter PJ et al.: Assessment of the clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with evacetrapib in patients at high-risk for vascular outcomes: Rationale and design of the ACCELERATE trial; Am Heart J 2015;170:1061-9.
- Ratiopharm 2014a: Fachinformation Bezafibrat-ratiopharm 200 mg Filmtabletten; <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/003718> [Zugriff am 04.01.2016].
- Ratiopharm 2014b: Fachinformation Bezafibrat-ratiopharm 400 mg Retardtabletten; <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010220> [Zugriff am 04.01.2016].
- Ratiopharm 2014c: Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm 250 mg Retardkapseln; <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010286> [Zugriff am 04.01.2016].
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. 2011: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818.

- Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al.: Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events; N Engl J Med 2015;372:1489-99.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ et al.: Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events; N Engl J Med 2015;372:1500-9.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A et al.: Rationale and Design of the Further cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (FOURIER) Trial; AHJ S0002-8703(15)00686-9.
- Sahebkar A, Simental-Mendiac LE, Guerrero-Romero F et al.: Efficacy and Safety of Evacetrapib for Modifying Plasma Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials; Current Pharmaceutical Design, 2016, Vol. 22, No. 00.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S); Lancet 1994; 344:1383-89.
- Shalev V, Chodick G, Silber H et al. 2009: Continuation of Statin Treatment and All-Cause Mortality; Arch Intern Med. 2009; 169(3): 260-268.
- Welder G, Zineh I, Pacanowski MA et al.: High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol; J. Lipid Res. 2010. 51: 2714–2721.

## 5.2 Stellungnahme Aegerion Pharmaceuticals

Datum	05.01.2016
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	<i>Aegerion Pharmaceuticals</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Aegerion Pharmaceuticals (Aegerion) hat kürzlich eine frühe Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) durchlaufen (Vorgangsnr. 2015-06-15-D-169).

Bei Lomitapid handelt es sich um ein lipidsenkendes Medikament, das ebenso wie Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>) zur Behandlung von homozygoter Hypercholesterinämie (HoFH) zugelassen. Aus diesem Grund sieht sich Aegerion im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Evolocumab direkt betroffen und somit zum Einreichen einer Stellungnahme berechtigt sind. Aegerion möchte gemäß § 19, Kap. 5 der G-BA VerfO zu den im Folgenden dargelegten allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung nehmen.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Am 15. Dezember 2015 wurde die frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Evolocumab (Repatha®) veröffentlicht (Bericht Nr. 345, Dossierbewertung A15-38). Das IQWiG kommt zu dem Fazit, dass kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorliegt, da keine geeigneten Studien vorliegen. Diese Bewertung wird insbesondere mit einer zu kurzen Dauer der vorliegenden Studien begründet.</p> <p>Die folgenden Anmerkungen zur Nutzenbewertung beziehen sich auf das Teilanwendungsgebiet homozygote Hypercholesterinämie (HoFH) von Evolocumab, da Lomitapid hierfür ebenfalls eine Zulassung hat. Dieses Teilanwendungsgebiet entspricht dem Bewertungsmodul II des IQWiG-Berichts und dem Modul C des Dossiers zu Evolocumab.</p> <p>Aegerion möchte zu folgenden allgemeinen Themen Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Mindeststudienlänge im vorliegenden Anwendungsgebiet</li><li>- Frequenz der LDL-Apherese</li><li>- Einschluss von Lomitapid in die zVT „mLLT“</li></ul>	

### Mindeststudienlänge im vorliegenden Anwendungsgebiet

Der pharmazeutische Unternehmer hat eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festgelegt. Im Gegensatz dazu hat das IQWiG eine Dauer von mindestens einem Jahr definiert und daher die Studien des pharmazeutischen Unternehmers für die frühe Nutzenbewertung nicht akzeptiert.

Die vom IQWiG vorausgesetzte Mindeststudiendauer von 12 Monaten wird damit begründet, dass Hypercholesterinämie eine chronische Krankheit sei und Evolocumab insbesondere zur kardiovaskulären Risikoreduktion eingesetzt werde (S. II.12). Außerdem verweist das IQWiG auf die EMA „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders“ von 2013 [1], wo ausgeführt sei, dass für Medikamente mit unbekanntem Wirkmechanismus eine Mindeststudiendauer von einem Jahr empfohlen wird. Dieser Auslegung der EMA-Guideline stimmt Aegerion nicht zu.

So lautet der genaue Wortlaut der Guideline wie folgt: *„Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response.“* ([1] S. 9). Dieser Wortlaut ist ebenfalls in der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zu Evolocumab zitierten, veralteten EMA-Guideline vorhanden; lediglich die Spezifizierung auf die Bekanntheit des Wirkmechanismus fehlt dort ([2] S. 8).

Das primäre Ziel der Behandlung von HoFH-Patienten mit Lipidsenkern und somit auch mit Evolocumab ist die Senkung des LDL-C-Werts, um in der Folge kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Die Reduktion des LDL-C-Werts ist aber schon nach deutlich kürzerer Zeit zu messbar als das Auftreten kardiovaskulärer

### zur Studiendauer

Der pharmazeutische Unternehmer legt mehrere Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen vor.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignisse. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern ist bei HoFH-Patienten unbestritten. Der Nachweis kardiovaskulärer Ereignisse mittels kontrollierter Studien ist in dieser sehr kleinen Patientengruppe allerdings nur schwer umsetzbar, weshalb auf die Messung des LDL-C-Wertes zurückgegriffen wird, um die Wirksamkeit der Lipidsenker zu untersuchen.</p> <p>Für die Bestimmung des Ausmaßes der Senkung des LDL-C-Wertes ist eine Studienlänge von einem Jahr bei Patienten mit HoFH nicht notwendig. HoFH-Patienten weisen extrem erhöhte LDL-C-Werte auf, die sich ohne Medikation nicht spontan reduzieren [3, 4].</p> <p>Die EMA besagt in ihrer Guideline selbst, dass für Medikamente ohne bekannten Wirkmechanismus eine Studiendauer von <b>möglichst bis zu</b> 12 Monaten empfohlen wird und nicht generell von 12 Monaten [1]. Daher sollten auch Studien mit kürzerer Studiendauer für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet homozygote Hypercholesterinämie für den Endpunkt LDL-C-Reduktion herangezogen werden.</p> <p>Aegerion bittet darum, diesen Aspekt bei der Nutzenbewertung von Evolocumab zu berücksichtigen.</p>	

### **Frequenz der LDL-Apherese**

LDL-Apherese (ggf. in Kombination mit medikamentöser lipidsenkender Therapie) ist als „ultima ratio“ zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für HoFH-Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Bei der Angabe der Häufigkeit der LDL-Apherese-Behandlungen geht der pharmazeutische Unternehmer von 1x pro Woche aus. Im Gegensatz nimmt das IQWiG eine Frequenzspanne von 1x pro Woche bis alle zwei Wochen an. Beide Annahmen sind aus Sicht von Aegerion nicht richtig.

So legt der behandelnde Arzt das Behandlungsintervall patientenindividuell je nach Bedarf und Toleranz fest [5]. Die G-BA-Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden macht dementsprechend keine Angaben zur LDL-Apherese-Frequenz [6]. Es ist richtig, dass LDL-Apherese in Deutschland häufig wöchentlich angewandt wird. Darüber hinaus gibt es aber auch Fälle, in denen LDL-Apherese zwei Mal die Woche durchgeführt wird [7, 8]; ein Umstand, der in der mündlichen Anhörung zu Lomitapid von den anwesenden Fachärzten bestätigt wurde [9]. Dies liegt darin begründet, dass HoFH-Patienten so extrem erhöhte LDL-C-Werte aufweisen, dass alle medikamentösen Optionen zusammen mit einer wöchentlichen LDL-Apherese in der Regel nicht ausreichen, um die Zielwerte für Risikopatienten von < 100 mg/dL zu erreichen [3, 4]. Allerdings bestimmen die Durchführbarkeit (Venenzugang) und Toleranz (invasiver Eingriff, ggf. längere Fahrzeit, Durchführung über mehrere Stunden) die Häufigkeit der LDL-Apherese-Frequenz [9]. Aus medizinischer Sicht wäre eine Behandlungsfrequenz von zweimal in der Woche hingegen äußerst erstrebenswert [3]. Lediglich mit Einsatz von Lomitapid ist davon auszugehen, dass auch unter nur wöchentlicher Apherese LDL-C-Zielwerte von

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ angezeigt. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich. Für die Kostenberechnung wurde eine Spanne gebildet (Behandlung wöchentlich bis aller zwei Wochen).

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(insbesondere Rezeptor-negativen) HoFH-Patienten erreicht werden können [3].</p> <p>Aegerion bittet daher darum, die LDL-Apherese-Frequenz auf eine Spanne von alle zwei Wochen bis zwei Mal die Woche zu korrigieren.</p>	
<p><b>Einschluss von Lomitapid in die zVT „mLLT“</b></p> <p>Das IQWiG bewertet die Kosten von Lomitapid im Rahmen der „maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie“ (mLLT) nicht, da es derzeit nicht im Handel ist (S. II.20). Mit diesem Vorgehen stimmt Aegerion nicht überein.</p> <p>Lomitapid erfüllt alle Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie und sollte daher bei der Bewertung berücksichtigt werden. So hat Lomitapid eine Zulassung für HoFH, wurde bereits durch den G-BA bewertet und ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Teil der zweckmäßigen Therapie für HoFH-Patienten. Dementsprechend wurde Lomitapid auch bei der Herleitung der zVT vom G-BA benannt und korrekt vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für Evolocumab bei der Aufstellung der mLLT berücksichtigt. Die Kosten von Lomitapid sind im kürzlich gefassten G-BA-Beschluss enthalten und wurden in der Dossierbewertung Nr. 324 (Auftrag A15-23) vom IQWiG selbst auch dargestellt. Daher ist das Argument des IQWiG nicht stichhaltig.</p> <p>Folglich ist Aegerion der Ansicht, dass Lomitapid nicht nur in die zVT von Evolocumab im Teilanwendungsgebiet HoFH</p>	<p>Der Wirkstoff Lomitapid wurde in Deutschland erstmals am 15. Dezember 2013 in Verkehr gebracht, seit Ende 2014 ist dieser in Deutschland nicht mehr verfügbar, deshalb ist davon auszugehen, dass bislang nicht hinreichende Erfahrungen in der Anwendung in der klinischen Praxis mit diesem Wirkstoff vorliegen. Zudem wurde durch den Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Daher ist Lomitapid derzeit nicht im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuell optimierten maximalen medikamentösen Therapie anzusehen.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
miteingeschlossen werden muss, sondern auch die Kosten entsprechend dargestellt werden müssen.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. EMA (2013): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders (EMA/CHMP/748108/2013). [Zugriff: 17.12.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf).
2. EMA (2010): Guideline on Lipid Lowering agents. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/12/WC500100189.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100189.pdf).
3. Thompson GR (2015): Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl*; 18:16-20.
4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. (2014): Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*; 35(32):2146-57.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid. Berlin: [Zugriff: 07.10.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2834/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2013-12-15-D-093\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2834/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_TrG.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand: 06.03.2015 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL\\_2014-12-18\\_iK-2015-03-06.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL_2014-12-18_iK-2015-03-06.pdf).
7. Fresenius Medical Care (2005): Therapeutische Apherese, DALI® - Direkte Adsorption von Lipoproteinen. [Zugriff: 20.01.2015]. URL: [http://www.fresenius.de/documents/DALI\\_Broschuere\\_deutsch.pdf](http://www.fresenius.de/documents/DALI_Broschuere_deutsch.pdf).
8. Julius U, Taseva K, Fischer S, Passauer J, Bornstein SR (2013): Current situation of lipoprotein apheresis in Saxony. *Atherosclerosis Supplements*; 14:51-5.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs 2 VerfO des G-BA, hier: Wirkstoff Lomitapid - stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-175/2015-10-27\\_Wortprotokoll\\_end\\_Lomitapid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-175/2015-10-27_Wortprotokoll_end_Lomitapid.pdf).

### 5.3 Stellungnahme ausgewählter Lipidambulanzen

Datum	28.12.2015
Stellungnahme zu	- Evolocumab - 2015-09-15-D-181
Stellungnahme von	Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen: Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem voll humanen monoklonalen Antikörper gegen PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Evolocumab steht ein weiteres Wirkprinzip zur Senkung von LDL-Cholesterin im Plasma durch Aktivierung des LDL-Rezeptors zur Verfügung.</p> <p>PCSK9 gehört zu Enzymen mit der Funktion posttranslatorischer Protein-Modifikation durch endoproteolytische Abspaltung des Prosegments. PCSK9 hat einen zentralen Stellenwert in der Regulation der LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma. Die extrazelluläre Bindung von PCSK9 an LDL-Rezeptoren führt zu deren intrazellulären Degradation und damit aufgrund der resultierenden geringeren Anzahl von LDL-Rezeptoren zum Anstieg des LDL-Cholesterins im Plasma (1,2).</p> <p>Gain of Function Mutationen von PCSK9, also erhöhte Aktivität des PCSK9, verursachen einen klinischen Phänotyp der Familiären Hypercholesterinämie mit frühzeitiger koronarer Herzkrankheit (3).</p> <p>Loss of Function Mutationen, also Reduktion der Aktivität von PCSK9, führen zu geringerer Degradation von LDL-Rezeptoren, folglich zu höherer Anzahl des LDL-Rezeptors und niedrigerem</p>	

Stellungnehmer:

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>LDL-Cholesterin und bis zu einer über 80%igen relativen Risikosenkung für kardiovaskuläre Erkrankungen (4).</p> <p>Für die Bedeutung des LDL-Cholesterins in der Pathogenese Atherosklerose-bedingter Erkrankungen und den Stellenwert LDL-Cholesterin-senkender Behandlung durch Aktivierung des LDL-Rezeptors liegen klinische, molekularbiologische und genetische Evidenzen vor (5). Das Ausmaß der Risikoreduktion und des Behandlungsnutzen korreliert mit dem Ausmaß therapeutischer LDL-Cholesterin-Senkung, genetisch bedingter LDL-Cholesterin-Verminde- rung und dem kardiovaskulären Ausgangsrisiko. Dieser Zusammen- hang ist für Pharmaka gezeigt, die eine Aktivierung des LDL- Rezeptors induzieren: Statine durch Cholesterinsynthesehem- mung, Ezetimib durch Reduktion der Cholesterinaufnahme aus dem Darm, Gallensäuren-bindende Ionenaustauscher wie Chole- styramin durch Erhöhung des Cholesterinkatabolismus zu Gallen- säuren. PCSK9-Antikörper induzieren höhere LDL-Rezeptorakti- vität durch Hemmung des Katabolismus des LDL-Rezeptors. Auf RCT-Evidenz basierende aktuelle Leitlinien zur Lipidtherapie emp- fehlen eine über 50%ige LDL-Cholesterinsenkung oder LDL-Chole- sterin-Zielwerte &lt;70 mg/dl bei sehr hohem kardiovaskulären Ri- siko (6,7).</p>	

Stellungnehmer:

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
<p>Zu Wirkungen und Wirksamkeit von PCSK9-Inhibitoren mit Einschluss von Evolocumab liegen Ergebnisse kontrollierter Studien und von Metaanalysen vor (Tabelle 1,(8), (9,10). Sie beinhalten Daten diverser Studien-Populationen, Untersuchungszeiträume bis zu einem Jahr und post hoc Analysen zu klinischen Endpunkten.</p> <hr/> <p><b>Table 1.</b> Impact of PCSK9 Monoclonal Antibodies on Lipid Parameters, Mortality, Cardiovascular Events, and Adverse Events in Meta-analyses Published in 2015.<sup>31,32</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Navarese et al.<sup>31</sup> 10 159 patients, 24 studies</th> <th>Li et al.<sup>32</sup> 9880 patients, 20 studies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Lipoprotein effects</b></td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>MD = -47.49% (95% CI = -69.6% to -25.4%)</td> <td>MD = -65.29 mg/dL (95% CI = -72.1 to -58.5)</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>MD = -31.5% (95% CI = -46.4% to -16.6%)</td> <td>MD = -60.0 mg/dL (95% CI = -70.0 to -50.1)</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>MD = 6.3% (95% CI = 5.6% to 7.0%)</td> <td>MD = 3.40 mg/dL (95% CI = 3.12 to 3.68)</td> </tr> <tr> <td>Lp(a)</td> <td>MD = -26.5% (95% CI = -30.2% to -22.7%)</td> <td>MD = -0.94 mg/dL (95% CI = -1.12 to -0.77)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides</td> <td>NR</td> <td>MD = -12.2 mg/dL (95% CI = -16.2 to -8.2 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>ApoB</td> <td>NR</td> <td>MD = -41.0 mg/dL (95% CI = -46.1 to -35.9 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Efficacy effects</b></td> </tr> <tr> <td>Overall mortality</td> <td>OR = 0.45 (95% CI = 0.23 to 0.86)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Cardiovascular mortality</td> <td>OR = 0.50 (95% CI = 0.23 to 1.10)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Myocardial infarction</td> <td>OR = 0.49 (95% CI = 0.26 to 0.93)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Unstable angina</td> <td>OR = 0.61 (95% CI = 0.06 to 6.14)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Adverse events</b></td> </tr> <tr> <td>CK elevation</td> <td>OR = 0.72 (95% CI = 0.54 to 0.96)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Composite of serious ADEs</td> <td>OR = 1.01 (95% CI = 0.87 to 1.18)</td> <td>RR = 1.01 (95% CI = 0.88 to 1.17)</td> </tr> <tr> <td>Discontinuation of therapy</td> <td>NR</td> <td>RR = 1.07 (95% CI = 0.86 to 1.34)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: ApoB, Apolipoprotein B; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; Lp(a), lipoprotein (a); MD, mean difference; NR, not reported; OR, odds ratio; RR, risk ratio.</p>		Navarese et al. <sup>31</sup> 10 159 patients, 24 studies	Li et al. <sup>32</sup> 9880 patients, 20 studies	<b>Lipoprotein effects</b>			LDL	MD = -47.49% (95% CI = -69.6% to -25.4%)	MD = -65.29 mg/dL (95% CI = -72.1 to -58.5)	Total cholesterol	MD = -31.5% (95% CI = -46.4% to -16.6%)	MD = -60.0 mg/dL (95% CI = -70.0 to -50.1)	HDL	MD = 6.3% (95% CI = 5.6% to 7.0%)	MD = 3.40 mg/dL (95% CI = 3.12 to 3.68)	Lp(a)	MD = -26.5% (95% CI = -30.2% to -22.7%)	MD = -0.94 mg/dL (95% CI = -1.12 to -0.77)	Triglycerides	NR	MD = -12.2 mg/dL (95% CI = -16.2 to -8.2 mg/dL)	ApoB	NR	MD = -41.0 mg/dL (95% CI = -46.1 to -35.9 mg/dL)	<b>Efficacy effects</b>			Overall mortality	OR = 0.45 (95% CI = 0.23 to 0.86)	NR	Cardiovascular mortality	OR = 0.50 (95% CI = 0.23 to 1.10)	NR	Myocardial infarction	OR = 0.49 (95% CI = 0.26 to 0.93)	NR	Unstable angina	OR = 0.61 (95% CI = 0.06 to 6.14)	NR	<b>Adverse events</b>			CK elevation	OR = 0.72 (95% CI = 0.54 to 0.96)	NR	Composite of serious ADEs	OR = 1.01 (95% CI = 0.87 to 1.18)	RR = 1.01 (95% CI = 0.88 to 1.17)	Discontinuation of therapy	NR	RR = 1.07 (95% CI = 0.86 to 1.34)	
	Navarese et al. <sup>31</sup> 10 159 patients, 24 studies	Li et al. <sup>32</sup> 9880 patients, 20 studies																																																		
<b>Lipoprotein effects</b>																																																				
LDL	MD = -47.49% (95% CI = -69.6% to -25.4%)	MD = -65.29 mg/dL (95% CI = -72.1 to -58.5)																																																		
Total cholesterol	MD = -31.5% (95% CI = -46.4% to -16.6%)	MD = -60.0 mg/dL (95% CI = -70.0 to -50.1)																																																		
HDL	MD = 6.3% (95% CI = 5.6% to 7.0%)	MD = 3.40 mg/dL (95% CI = 3.12 to 3.68)																																																		
Lp(a)	MD = -26.5% (95% CI = -30.2% to -22.7%)	MD = -0.94 mg/dL (95% CI = -1.12 to -0.77)																																																		
Triglycerides	NR	MD = -12.2 mg/dL (95% CI = -16.2 to -8.2 mg/dL)																																																		
ApoB	NR	MD = -41.0 mg/dL (95% CI = -46.1 to -35.9 mg/dL)																																																		
<b>Efficacy effects</b>																																																				
Overall mortality	OR = 0.45 (95% CI = 0.23 to 0.86)	NR																																																		
Cardiovascular mortality	OR = 0.50 (95% CI = 0.23 to 1.10)	NR																																																		
Myocardial infarction	OR = 0.49 (95% CI = 0.26 to 0.93)	NR																																																		
Unstable angina	OR = 0.61 (95% CI = 0.06 to 6.14)	NR																																																		
<b>Adverse events</b>																																																				
CK elevation	OR = 0.72 (95% CI = 0.54 to 0.96)	NR																																																		
Composite of serious ADEs	OR = 1.01 (95% CI = 0.87 to 1.18)	RR = 1.01 (95% CI = 0.88 to 1.17)																																																		
Discontinuation of therapy	NR	RR = 1.07 (95% CI = 0.86 to 1.34)																																																		

Stellungnehmer:

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1 : Metaanalyse zu Wirkungen und Wirksamkeit der PCSK9-Inhibition ( 8)	
Konsistent ist eine LDL-Cholesterinsenkung um 50- bis 60% erreichbar und die Rate unerwünschter Arzneiwirkungen entsprach Placebo-Niveau.	
Die bisher unerreichte Wirkung von Evolocumab hat in den Studien zur Anwendung bei besonderen Patientengruppen geführt. Zu diesen gehören Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie und klinischen Manifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen, die unter maximal tolerierter konventioneller lipidsenkender Therapie keine ausreichende, d.h. >50%ige LDL-Cholesterinsenkung oder einen Zielwert für das LDL-Cholesterin von $\leq 70$ mg/dl erreichten oder Statine nicht tolerierten.	
Fehlende Erstattbarkeit der Behandlungsmöglichkeit mit Evolocumab bedeutet für diese Patientengruppen der Gesetzlichen Krankenkassen eine prognostisch problematische Unterbehandlung oder die Notwendigkeit einer regelmäßigen Apheresetherapie, einer sehr eingreifenden und teuren Behandlungsform.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

### Stellungnehmer

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

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>Anmerkung:</p> <p>in den beantragten Anwendungsgebieten zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab wird dieser auf der Basis der herangezogenen Studien über 12-Wochen vom IQWiG als nicht belegt angesehen.</p> <p>Für das Therapieprinzip der PCSK9-Inhibition besteht mit einer ausgeprägt niedrigeren Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Loss of Function Mutationen eine besondere biologische Plausibilität für hohe Effektivität und Sicherheit in Analogie zu den in RCTs gezeigten Effekten jedweder geprüfter pharmakologischer Aktivierung des LDL-Rezeptors. Konsistenz, Ausmaß und Verträglichkeit der LDL-Cholesterin-Senkung in den bisher vorliegenden kontrollierten Studien mit dem PCSK9-Hemmer Evolocumab einschließlich</p>	

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>einjähriger (11,12), also über 12-wöchiger Interventionsdauer sind so valide, dass sie eine Annahme eines Zusatznutzens für besondere Patientengruppen rechtfertigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für besondere Patientengruppen wird ein aufgrund sonst nicht erreichbarer aber erforderlicher LDL-Cholesterinsenkungen ein Behandlungsnutzen gesehen. Dies sind möglichst in Registern geführte Hochrisiko-Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder vergleichbar ausgeprägter behandlungsbedürftiger Hypercholesterinämie, deren LDL-Cholesterin im Plasma durch konventionelle maximal tolerierte lipidsenkende Therapie oder bei dokumentiert objektiver Statintoleranz nicht ausreichend gesenkt werden kann. Sie sind den aktuellen Leitlinien entsprechend durch ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko gekennzeichnet und zu therapieren.</p> <p>Interventionsschwellen können hierbei LDL-Cholesterin &gt;130 mg/dl für FH mit Anzeichen einer Arteriosklerose und LDL-Cholesterin &gt; 100 mg/dl nach vaskulärem Ereignis (MI, instab. Angina, interventionsbedürftige KHK, TIA, Schlaganfall) sein.</p>	<p>Auf Basis der vorgelegten Daten konnte für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen von Evolocumab festgestellt werden.</p>

**Email Kontakte:**

Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold	ioanna.berthold@uni-koeln.de
Professor Dr. Arnold von Eckardstein	arnold.voneckardstein@usz.ch
Professor Dr. Gerald Klose	klose.bremen@t-online.de
Bremen, Dr. Christel König	christel.koenig@klinikum-bremen-ldw.de
Privatdozent Dr. Britta Otte	britta.otte@ukmuenster.de
Prof. Dr. Klaus Parhofer	Klaus.Parhofer@med.uni-muenchen.de
Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen	Steinhagen" <elisabeth.steinhagen-thiessen@gmx.de
Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach	armin.steinmetz@stiftshospital-andernach.de
Dr. Anja Vogt, München	Anja.Vogt@med.uni-muenchen.de
Professor Dr. Oliver Weingärtner	weingaertner.oliver@klinikum-oldenburg.de
Professor Dr. Eberhard Windler	Prof.Windler@t-online.de

## Literaturverzeichnis

1. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH: PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism, *J Lipid Res* 2009, 172-177
2. Schulz R, Schlüter KD, Laufs U, Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol.* 2015 Mar;110(2):4. doi: 10.1007/s00395-015-0463-z. Epub 2015 Jan 20.
3. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003 ;34(2):154-6
4. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease, *N Engl J Med* 2006; 354:1264-1272
5. Shimada YJ, Cannon CP PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J.* 2015 Sep 21;36(36):2415-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehv174. Epub 2015 May 12
6. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J.* 2011 32(14):1769-818
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Noel Bairey Merz, C et al.: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013, online November 12
8. Li C, Lin L, Zhang W et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e001937. doi: 10.1161/JAHA.115.001937.
9. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 2015 Jun 23;13:123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8.
10. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al., Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 ;163(1):40-51. doi: 10.7326/M14-2957
11. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ et al., A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014 ;370(19):1809-19
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015 ;372(16):1500-9

#### 5.4 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	05. Januar 2016
Stellungnahme zu	Evolocumab (Repatha®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pfizer möchten im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für den Wirkstoff Evolocumab in den Anwendungsgebieten Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie (Bewertungsmodul I) und Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (Bewertungsmodul II) wie folgt Stellung nehmen:</p> <p><b>Keine Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien aufgrund zu kurzer Studiendauer</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer folgende Studien zur Darstellung eines Zusatznutzens in seinem Dossier mit einer Studienlänge von 12 Wochen eingereicht: LAPLACE-2, GAUSS-2 und TESLA. Diese drei Studien wurden vom IQWiG mit der Begründung einer zu kurzen Studienlänge nicht für eine Nutzenbewertung nach §35a SGB V herangezogen:</p> <p>„Aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen ist die Studie LAPLACE-2 für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet.“(1, S. I.7)</p> <p>„Die Studiendauer der Studie GAUSS-2 beträgt 12 Wochen, daher gilt auch für diese Studie die in Abschnitt I 2.3.1 genannte Begründung für den Ausschluss. Aufgrund der kurzen Studiendauer ist die Studie GAUSS-2 für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet.“ (1, S. I.9)</p> <p>„Aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen ist die Studie TESLA für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet.“(1, S. II.6)</p> <p>Das IQWiG begründet dies unter anderem mit den aktuellen Guidelines der European Medicines Agency (EMA):</p> <p>„Auch die aktuellen Guidelines der European Medicines Agency (EMA) zur klinischen Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen empfehlen für Medikamente mit unbekanntem Wirkmechanismus eine Studiendauer von 12 Monaten [4].“(1, S. I.8)</p> <p><b>Position von Pfizer</b></p>	

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pfizer ist der Meinung, dass diese eingereichten Studien mit einer Länge von 12 Wochen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Die Studien LAPLACE-2, GAUSS-2 und TESLA wurden bei der EMA eingereicht und von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses berücksichtigt, die in einer „positive opinion“ am 21. Mai 2015 durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) mündete.(2) Auf Basis dieser Empfehlung erteilte die Europäische Kommission am 17. Juli 2015 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Evolocumab in der gesamten Europäischen Union.</p> <p>Der “Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders” der EMA vom 19. Dezember 2013 ist Folgendes zu entnehmen:</p> <p>“Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response.”(3, S. 9)</p> <p>Aus ClincialTrials.gov geht hervor, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien bereits vor dieser Version der Guideline geplant worden sind (7. Januar 2013 bzw. 27. Februar 2012) und somit der pharmazeutische Unternehmer wahrscheinlich auf Basis der Vorgängerversion der EMA-Guideline vom 18. November 2010 seine Studien plante. Dieser Version ist zu entnehmen, dass eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten unabhängig vom Wirkmechanismus ausreichend ist:</p> <p>“Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months, up to 12 months, depending on dose titration and the time to achieve maximal response.”(4, S. 8)</p> <p>Pfizer vertritt somit den Standpunkt, dass die drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien LAPLACE-2, GAUSS-2 und TESLA nicht pauschal aufgrund der Studienlänge von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden dürfen und deshalb für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mehrere Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen vor.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A15-38 Köln 11.12.2015 [30.12.2015]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11\\_A15-38\\_Evolocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11_A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Agency EM. Repatha: European public assessment report; EMEA/H/C/003766/0000 21.05.2015 [30.12.2015]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003766/WC500191400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf).
3. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders 19.12.2013 [30.12.2015]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf).
4. European Medicines Agency. Guideline on Lipid Lowering agents 18.11.2010 [30.12.2015]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf).

## 5.5 Stellungnahme der DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Datum	05. Januar 2015
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März</b>  Stellvertretender Vorsitzender  D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.  Arzt für Laboratoriumsmedizin  o. Professor für Medizinische und Chemische Labordiagnostik  Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik  Medizinische Universität Graz und  Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie, Rheumatologie, Endokrinologie und Diabetologie),  Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  68167 Mannheim  Telefon +49 (0)621 383-5172  Telefax +49 (0)621 383-380  E-Mail: winfried.maerz@medma.uni-heidelberg.de  winfried.maerz@synlab.com</p> <p><b>Prof. Dr. med. Eberhard Windler</b>  Vorsitzender  D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.  Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Gastroenterologie  Präventive Medizin  Universitäres Herzzentrum Hamburg  Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  Martinistr. 52 (Haus N36)  20246 Hamburg  Telefon +49 (0)40 74105-3947  Telefax +49 (0)40 74105-5059  E-Mail windler@uke.uni-hamburg.de</p> <p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx</b>  Stellvertretender Vorsitzender  Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.  Facharzt für Innere Medizin - Kardiologie, Internistische Intensivmedizin</p>

Lehrstuhl für Innere Medizin / Kardiologie  
Klinikdirektor  
Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, An-  
giologie und Internistische Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Aachen  
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule  
(RWTH) Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen  
Telefon +49 (0)241 80-89300  
Telefax +49 (0)241 80-82545  
E-Mail nmarx@ukaachen.de

**Univ.-Prof. Dr. Ralf Kinscherf**

Vorsitzender  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung  
e.V.  
Lehrstuhl Anatomie und Zellbiologie  
Stellv. geschäftsführender Institutsdirektor  
Institut für Anatomie und Zellbiologie  
Philipps-Universität Marburg  
Robert-Koch-Straße 8  
35032 Marburg  
Telefon +49 (0)6421 286-6245  
Telefax +49 (0)6421 286-8983  
E-Mail kinscher@staff.uni-marburg.de

**Univ.-Prof. Dr. Stefan Lorkowski**

Schatzmeister und Vorstandsmitglied  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung  
e.V.  
Lehrstuhl für Biochemie und Physiologie der Ernäh-  
rung  
Kompetenzcluster für Ernährung und kardiovaskuläre  
Gesundheit (nutriCARD)  
Institut für Ernährungswissenschaften  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Dornburger Straße 25  
07743 Jena  
Telefon +49 (0)3641 9-49710  
Telefax +49 (0)3641 9-49712  
E-Mail stefan.lorkowski@uni-jena.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang König**

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Deutsches Herzzentrum München  
Technische Universität München  
Lazarettstraße 36  
80636 München  
Telefon +49 (0)89 1218-3235  
Telefax +49 (0)89 1218-2023

Email koenig@dhm.mhn.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Laufs**

Leitender Oberarzt und Professur Klinisch-Experimentelle Medizin

Klinik für Innere Medizin III

Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin

IMED Geb. 41.1

Universitätsklinikum des Saarlandes

66421 Homburg/Saar

Telefon +49 (0)6841 16-15350

Telefax +49 (0)6841 16-15175

E-Mail ulrich.laufs@uniklinikum-saarland.de

für die

**D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.**

Geschäftsstelle: Schulterblatt 120, 20357 Hamburg

Telefon +49 (0)40 50711342

Telefax +49 (0)40 591845

E-Mail [info@dach-praevention.de](mailto:info@dach-praevention.de)

*Die D-A-CH- Gesellschaft Prävention von Hertz-Kreislauf-Erkrankungen e.V und die Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung haben sich auf die Einreichung einer Stellungnahme gleichen Wortlauts verständigt. Die Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung wird getrennt eingereicht.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Hintergrund</b></p> <p>Am 15. Dezember 2015 hat das IQWiG eine Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V vorgelegt. Das IQWiG war vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, den Zusatznutzen 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 zu beurteilen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte der Prüfung die Festlegung dreier zweckmäßiger Vergleichstherapien für Evolocumab in drei Patientenpopulationen entsprechend der Matrix in Tabelle 1 vorangestellt.</p> <p><b>Tabelle 1.</b></p>	

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapien für Evolocumab			
Fragestellung	Vergleichstherapie	Patientenpopulation	
1	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine in Frage kommen	
2	anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen	
3	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als <i>ultima ratio</i> bei therapierefraktären Verläufen	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Die Bewertung durch das IQWiG wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der drei Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von einem Jahr definiert.“ (IQWiG-Bericht 345, Evolocumab, Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 11.12.2015)</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 1:</b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, randomisierte Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen (LAPLACE-2),<sup>1</sup> unterschreite mit einer Studiendauer von zwölf Wochen die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von einem Jahr. Damit lägen für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 2:</b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, randomisierte Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib (GAUSS-2)<sup>2</sup> unterschreite mit einer Studiendauer von zwölf Wochen die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von einem Jahr. Damit lägen für die Fragestellung 2 ebenfalls keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 3:</b></p> <p>Es existiert keine Studie, die die Wirkung auf LDL-Cholesterin von Evolocumab mit derjenigen der LDL-Apherese bei Patienten vergleicht, bei</p>	

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Es gäbe daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab.</p> <p><b>2. Stellungnahme</b></p> <p>Die Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern ist ein innovativer, biotechnologischer und vor allem auch sicherer Ansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins mit heute unermesslichem Potential zur Bekämpfung von Atherosklerose und deren klinischen Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Absehbar wird dieses Behandlungsprinzip in kurzer Zeit die heutigen Algorithmen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen verändern, viele bislang ungelöste therapeutische Probleme lösen und damit zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen.<sup>3, 4</sup></p> <p>Die Entdeckung von PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors<sup>5</sup> und dessen Nutzung als therapeutische Zielstruktur<sup>6, 7</sup> ist ein herausstechendes Beispiel für zielgerichtete, translationale Forschung und Entwicklung im Bereich der Lebenswissenschaften, wie sie von Fördereinrichtungen in Deutschland, Europa und weltweit nachgefragt und zu Recht mit beträchtlichen Summen auch aus öffentlichen Mitteln unterstützt wird. Diese Investitionen sind von der Erwartung getragen, Forschungsergebnisse möglichst schnell in der Praxis anzuwenden. Der Gemeinsame Bundesausschuss und das IQWiG stehen gegenüber der Öffentlichkeit in der Verantwortung, eine zeitgemäße medizinische Versorgung und Anwendung medizinischer Innovationen in der Praxis und damit die Wahrung der Interessen der Kranken sicherzustellen.</p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir meinen, dass die vorliegende Nutzenbewertung das Wirkpotential des monoklonalen Antikörpers Evolocumab und die zu dieser Substanz bereits heute verfügbare, wissenschaftliche Evidenz<sup>6</sup> weder annähernd noch ausreichend würdigt. Vielmehr schließt sie formalisierend den überwiegenden Teil des Entwicklungsprogramms von Evolocumab aus, indem sie keine einzige von bisher insgesamt 15 als Originalarbeit<sup>1, 2, 8-19</sup> und eine als Kongressbeitrag<sup>20</sup> veröffentlichte Studien materiell beurteilt.</p> <p>Es ist offensichtlich, dass die therapeutische Hemmung von PCSK9 wirksamer als alle bisherigen Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins ist.<sup>6, 7</sup> Es liegen umfangreiche Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit der beiden am deutschen Markt befindlichen monoklonalen Antikörper Evolocumab und Alirocumab vor, so dass eine Abwägung von Zusatznutzen und Risiken, auch im Vergleich zur festgelegten Vergleichstherapie, Nutzen und Risiken – zumindest für Personen mit sehr hohem Risiko – möglich und Aufgabe einer Dossierbewertung gewesen wäre.<sup>21, 22</sup> Daneben ist bekannt, dass die Kosten der Behandlung mit PCSK9 Inhibitoren hoch sind und sie damit aus unserer Sicht für Patienten mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko und/oder ansonsten mit bisher verfügbaren Mitteln nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie reserviert bleiben sollte. Von einer wirklich fundierten, realitätsnahen Nutzenbewertung hätten wir uns konstruktive Überlegungen für die Anwendung von Evolocumab in der Praxis versprochen. Stattdessen wird die Beurteilung von Evolocumab auf die sehr enttäuschende Aussage eingeschränkt, die Wirkung von Evolocumab auf LDL-Cholesterin lasse sich in Studien von zwölf Wochen Dauer nicht hinreichend beurteilen. Diese Aussage ist falsch.</p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmen AMGEN durchgeführten Studie FOURIER mit Evolocumab werden voraussichtlich bereits Mitte 2016 verfügbar sein. Angesichts der bereits publizierten Ergebnisse von OSLER-1 und -2<sup>22</sup> und des engen Zusammenhangs zwischen der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Regulation des LDL-Rezeptors und der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse<sup>23</sup>,<sup>24</sup> wird mit FOURIER der Effekt von Evolocumab auf die Reduktion klinischer Ereignisse bestätigt und quantifiziert werden. An der FOURIER-Studie nehmen 27 564 Patienten teil, die entweder einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, mindestens einen kardiovaskulären Hauptrisikofaktor oder zwei kardiovaskuläre Nebenrisikofaktoren aufweisen und deren LDL-Cholesterin <math>\geq 70</math> mg/dl unter der Einnahme der maximal tolerierten Dosis von entweder Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin (mindestens geforderte Dosis von 40 mg Simvastatin oder Äquivalentdosis eines der anderen vorbezeichneten Statine) mit oder ohne Ezetimib ist. Der primäre Endpunkt besteht aus der Kombination von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen <i>Angina pectoris</i> oder koronarer Revascularisation.</p> <p>„Die Bewertung durch das IQWiG wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der drei Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von einem Jahr definiert.“ (IQWiG-Bericht 345, Evolocumab, Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 11.12.2015)</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 1:</b></p>	<p>Auf Basis der vorgelegten Daten konnte für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen von Evolocumab festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, randomisierte Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen (LAPLACE-2),<sup>1</sup> unterschreite mit einer Studiendauer von zwölf Wochen die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von einem Jahr. Damit lägen für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 2:</b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, randomisierte Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib (GAUSS-2)<sup>2</sup> unterschreite mit einer Studiendauer von zwölf Wochen die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von einem Jahr. Damit lägen für die Fragestellung 2 ebenfalls keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 3:</b></p> <p>Es existiert keine Studie, die die Wirkung auf LDL-Cholesterin von Evolocumab mit derjenigen der LDL-Apherese bei Patienten vergleicht, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Es gäbe daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab.</p> <p><b>2. Stellungnahme</b></p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern ist ein innovativer, biotechnologischer und vor allem auch sicherer Ansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins mit heute unermesslichem Potential zur Bekämpfung von Atherosklerose und deren klinischen Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Absehbar wird dieses Behandlungsprinzip in kurzer Zeit die heutigen Algorithmen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen verändern, viele bislang ungelöste therapeutische Probleme lösen und damit zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen.<sup>3, 4</sup></p> <p>Die Entdeckung von PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors<sup>5</sup> und dessen Nutzung als therapeutische Zielstruktur<sup>6, 7</sup> ist ein herausstechendes Beispiel für zielgerichtete, translationale Forschung und Entwicklung im Bereich der Lebenswissenschaften, wie sie von Fördereinrichtungen in Deutschland, Europa und weltweit nachgefragt und zu Recht mit beträchtlichen Summen auch aus öffentlichen Mitteln unterstützt wird. Diese Investitionen sind von der Erwartung getragen, Forschungsergebnisse möglichst schnell in der Praxis anzuwenden. Der Gemeinsame Bundesausschuss und das IQWiG stehen gegenüber der Öffentlichkeit in der Verantwortung, eine zeitgemäße medizinische Versorgung und Anwendung medizinischer Innovationen in der Praxis und damit die Wahrung der Interessen der Kranken sicherzustellen.</p> <p>Wir meinen, dass die vorliegende Nutzenbewertung das Wirkpotential des monoklonalen Antikörpers Evolocumab und die zu dieser Substanz bereits heute verfügbare, wissenschaftliche Evidenz<sup>6</sup> weder annähernd noch ausreichend würdigt. Vielmehr schließt sie formalisierend den überwiegenden Teil des Entwicklungsprogramms von Evolocumab aus, indem sie keine einzige von bisher insgesamt 15 als Originalarbeit<sup>1, 2, 8-</sup></p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><sup>19</sup> und eine als Kongressbeitrag <sup>20</sup> veröffentlichte Studien materiell beurteilt.</p> <p>Es ist offensichtlich, dass die therapeutische Hemmung von PCSK9 wirksamer als alle bisherigen Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins ist.<sup>6,7</sup> Es liegen umfangreiche Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit der beiden am deutschen Markt befindlichen monoklonalen Antikörper Evolocumab und Alirocumab vor, so dass eine Abwägung von Zusatznutzen und Risiken, auch im Vergleich zur festgelegten Vergleichstherapie, Nutzen und Risiken – zumindest für Personen mit sehr hohem Risiko – möglich und Aufgabe einer Dossierbewertung gewesen wäre.<sup>21,22</sup> Daneben ist bekannt, dass die Kosten der Behandlung mit PCSK9 Inhibitoren hoch sind und sie damit aus unserer Sicht für Patienten mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko und/oder ansonsten mit bisher verfügbaren Mitteln nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie reserviert bleiben sollte. Von einer wirklich fundierten, realitätsnahen Nutzenbewertung hätten wir uns konstruktive Überlegungen für die Anwendung von Evolocumab in der Praxis versprochen. Stattdessen wird die Beurteilung von Evolocumab auf die sehr enttäuschende Aussage eingeschränkt, die Wirkung von Evolocumab auf LDL-Cholesterin lasse sich in Studien von zwölf Wochen Dauer nicht hinreichend beurteilen. Diese Aussage ist falsch.</p> <p>Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmen AMGEN durchgeführten Studie FOURIER mit Evolocumab werden voraussichtlich bereits Mitte 2016 verfügbar sein. Angesichts der bereits publizierten Ergebnisse von OSLER-1 und -2 <sup>22</sup> und des engen Zusammenhangs zwischen der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Regulation des LDL-Rezeptors und der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse <sup>23</sup>, <sup>24</sup> wird mit FOURIER der Effekt von Evolocumab auf die Reduktion</p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinischer Ereignisse bestätigt und quantifiziert werden. An der FOURIER-Studie nehmen 27 564 Patienten teil, die entweder einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, mindestens einen kardiovaskulären Hauptrisikofaktor oder zwei kardiovaskuläre Nebenrisikofaktoren aufweisen und deren LDL-Cholesterin <math>\geq 70</math> mg/dl unter der Einnahme der maximal tolerierten Dosis von entweder Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin (mindestens geforderte Dosis von 40 mg Simvastatin oder Äquivalentdosis eines der anderen vorbezeichneten Statine) mit oder ohne Ezetimib ist. Der primäre Endpunkt besteht aus der Kombination von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen <i>Angina pectoris</i> oder koronarer Revascularisation.</p> <p>In den Studien OSLER-1 und -2<sup>22</sup> war die Rate der kardiovaskulären Ereignisse gemäß einer im Studienprotokoll präspezifizierten Analyse, die als Sicherheitsendpunkte adjudiziert wurden, nach einem Jahr Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Evolocumab um etwa die Hälfte reduziert (2,18 versus 0,95 Prozent, <i>hazard ratio</i> 0.47, <math>p = 0.003</math>). Erhärtet werden diese Ergebnisse durch die in der ODYSSEY LONG TERM Studie erhaltenen Ergebnisse mit dem weiteren PCSK9-Antikörper Alirocumab.<sup>21</sup> Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Studien mit PCSK9-Antikörpern<sup>6</sup> weist ebenfalls auf eine Absenkung der Gesamtmortalität durch die Behandlung mit PCSK9-hemmenden Antikörpern hin.</p> <p>Vor diesem Hintergrund halten wir es auch vor Beendigung der Langzeit-Endpunktstudie FOURIER aufgrund der Gesamtheit aller Daten zur PCSK9-Hemmung und der gesicherten Kausalität von LDL-Cholesterin für kardiovaskuläre Erkrankungen für ärztlich und ethisch nicht vertretbar, Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, insbesondere</p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch mit Hinweisen auf das Voranschreiten einer Koronarkrankheit, und/oder klinisch nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie trotz Anwendung maximal verträglicher Dosen herkömmlicher Cholesterinsenker diese Therapie vorzuenthalten und werden in dieser Stellungnahme konstruktive Vorschläge für das Vorgehen in der Praxis unterbreiten.</p> <p><b>2.1. Studiendauer von zwölf Wochen</b></p> <p>Nach einmaliger Injektion von Evolocumab wird die maximale Absenkung des LDL-Cholesterins abhängig von der Antikörperdosis nach ein bis zwei Wochen erreicht.<sup>25</sup> Zur Beurteilung des Effekts von Evolocumab auf das LDL-Cholesterin ist demnach eine Studiendauer von zwölf Wochen völlig ausreichend. Die publizierten Daten über Beobachtungszeiträume von einem Jahr und länger belegen, dass es bei länger als zwölf Wochen durchgeführter Therapie keinerlei Anzeichen des Nachlassens der Wirkung auf LDL-Cholesterin gibt.</p> <p>Die europäische Zulassungsbehörde hat dementsprechend folgerichtig Evolocumab unter anderem auf der Grundlage von Studien mit zwölf Wochen Dauer <sup>1, 2, 16-18, 20</sup> in folgenden Indikationen zugelassen:</p> <p><i>....begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>• in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C[cholesterin]-Zielwerte nicht erreichen, oder</i></li></ul>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mehrere Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen vor.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.</p>

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</i></li></ul> <p>Studien mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr liegen vor,<sup>15</sup> wurden aber nicht berücksichtigt. Ein Bewertungsprozess, der aus welchen Gründen auch immer, einen wichtigen Teil vorhandener Informationen ausklammert, ist in letzter Konsequenz unvernünftig und unbrauchbar.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG missachtet darüber hinaus das Prinzip des „Rückwirkungsverbots“. Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurden zu einem Zeitpunkt geplant und durchgeführt, an dem für die Indikation von der EMA Studiendauern von zwölf Wochen bis 52 Wochen empfohlen wurden.<sup>26</sup> Die Leitlinie der EMA wurde im Dezember 2013 aktualisiert, ohne die Empfehlungen zur Studiendauer zu revidieren.<sup>27</sup> Das IQWiG macht sich in der eigenen Methodik noch im Jahr 2015 im Hinblick auf die Studiendauer die „indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden“ zu Eigen (<a href="https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf">https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf</a>), die vom IQWiG <i>ad hoc</i> und arbiträr vorgenommene Abweichung hiervon ist nicht hinreichend wissenschaftlich und sachlich begründet.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller durfte bei der Anlage seines Studienprogramms darauf vertrauen, dass eine Studiendauer von zwölf Wochen zur Beurteilung der Wirkung auf das LDL-Cholesterin als ausreichend angesehen wird, dies selbst dann, wenn die EMA zwischenzeitlich ihre Empfehlungen geändert hätte oder ändern würde. Er bedarf bei seinem Vorgehen unbedingter Auslegungssicherheit; d.h. die zum Planungszeitpunkt gültigen Vorgaben und Richtlinie waren und sind bindend bis diese geändert werden. Und selbst wenn eine solche</p>	

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Änderung erfolgt wäre, hätte in laufende, bereits abgeschlossene oder publizierte Studien nicht eingegriffen werden dürfen.</p> <p>Entsprechend wurde Evolocumab sowohl von der EMA als auch der FDA zur Therapie der Hypercholesterinämie zugelassen.</p> <p>Die PCSK9-inhibierenden Antikörper Alirocumab und Bococizumab weisen einen absolut identischen Wirkmechanismus auf. Für diese beiden weiteren Substanzen liegen ebenfalls zahlreiche Studien vor, welche die schnelle und andauernde LDL-Cholesterin-Senkung beweisen.<sup>28-30</sup> Die beeindruckend große Homogenität der Studienergebnisse mit verschiedenen PCSK9-bindenden Antikörpern stellt eine wichtige externe und unabhängige Validierung der Evolocumab-Studienergebnisse dar.</p> <p><b>2.2. Vergleichstherapie</b></p> <p>Für die Fragestellungen 1 und 2 definiert der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte, medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Der pharmazeutische Unternehmer dokumentiert den Zusatznutzen von Evolocumab mit einer randomisierten Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen (LAPLACE-2).<sup>1</sup></p> <p>Zusätzlich zu Statinen und Ezetimib könnten im Rahmen einer maximalen Lipidtherapie theoretisch noch Fibrate und Ionenaustauscherharze eingesetzt werden. Für beide Therapieprinzipien liegen allerdings keine klinischen Studien vor, die nach heutigen Kriterien den klinischen Nutzen ausreichend belegen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt festgelegt:</p> <p><u>a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie</u></p> <p><u>a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul> <p><u>a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- andere (<i>als Statine</i>) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul> <p><u>a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p>

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fibrate sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit verbietet sich der Einsatz eines Fibrats bei Patienten mit isoliert hohem LDL-Cholesterin, der Anwendung für Evolocumab, von vornherein. Wir halten es folglich nicht für gerechtfertigt, Fibrate obligat als Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern.</p> <p>Austauscherharze werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Patienten kaum akzeptiert und daher auch kaum verschrieben. Der Forderung, Austauscherharze zum obligaten Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen, mangelt es an Bezug zur klinischen Realität. Wir können keinem pharmazeutischen Unternehmer ernsthaft zu einer Studie mit einer Vergleichstherapie raten, die von Fachleuten als historisch und obsolet angesehen wird und <i>de facto</i> bis auf wenige Ausnahmen nicht eingesetzt wird.</p> <p>Diese Überlegungen gelten in analoger Weise auch für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragestellung 2.</p> <p><b>2.3. Evolocumab als Alternative zur LDL-Apherese</b></p> <p>Angesichts der verfügbaren Studienergebnisse liegt es auf der Hand, dass Evolocumab eine valide Alternative zur LDL-Apherese darstellt. Evolocumab senkt LDL-Cholesterin mindestens genauso wirksam, wenn nicht wirksamer, denn die mittlere, langfristige, relative Absenkung des LDL-Cholesterins unter der HELP-Apheresetherapie beträgt zum Beispiel zwischen 9 und 46 Prozent.<sup>31</sup> Die Behandlung mit</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</li> </ul> <p><b>b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</b></p> <p><u>b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul> <p><u>b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.</u></p> <p><u>b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</li> </ul> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evolocumab vermeidet die zyklischen Anstiege des LDL-Cholesterins wie sie im Intervall zwischen zwei LDL-Apheresen auftreten.<sup>31</sup> Sie ist auch offenkundig deutlich weniger invasiv und belastend. Im Einklang mit der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015) halten wir die Einleitung einer LDL-Apherese-Behandlung ohne vorherige, „grundsätzlich über zwölf Monate dokumentierte“ Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer weder für genehmigungsfähig noch für <i>lege artis</i>. Spekulationen über die Größe der „Apherese-Population“ wie sie vom IQWiG in diesem Zusammenhang angestellt werden, sind nicht relevant.</p> <p>Schließlich macht die Konsistenz der Wirkung von Evolocumab auf LDL-Cholesterin in allen bisher veröffentlichten Studien einen Vergleich zwischen Evolocumab und LDL-Apherese genauso überflüssig wie es eine randomisierte Studie zum Vergleich der Mortalitätsreduktion von zwei verschiedenen Fallschirmen<sup>32</sup> ist, da die Datenlage zum klinischen Nutzen der LDL-Apherese in Anbetracht der vielen randomisierten Studien mit Evolocumab deutlich schlechter ist.</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li><li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li><li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li><li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li></ol> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung der Hypercholesterinämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer, Nikotinsäure (außer Vertrieb) und Lomitapid als selektiver Hemmer des mikrosomalen Transfer-Proteins (nicht in Verkehr) infrage.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die LDL-Apherese in Betracht. Nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs-</p>

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung.</p> <p>zu 3. Es liegen verschiedene Entscheidungen des G-BA für dieses Anwendungsgebiet vor.</p> <p>Es besteht ein Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL): Die Verordnung von Ezetimib als Mono-therapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Weiterhin ist Ezetimib in Kombination mit einem Statin zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die ein hohes Risiko für Ereignisse haben.</p> <p>Zusätzlich sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III zu beachten. Diese konkretisiert die Ausnahmen der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).</p>

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Der entsprechende Abschlussbericht wurde am 12.09.2011 veröffentlicht.</p> <p>Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang 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 u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie 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. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.</p> <p>Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 vor. Der Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in keiner Patientengruppe belegt.</p>

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 4. Die Arzneimitteltherapie mit Statinen stellt den Standard in der Versorgung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie dar. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt. Bei schweren Hypercholesterinämien kommt die bestmögliche patientenindividuell optimierte maximale diätetische und medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-Cholesterins unter Auswahl der folgenden Wirkstoffklassen infrage: Statine, Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Cholesterinresorptionshemmer.</p> <p>Der Wirkstoff Lomitapid wurde in Deutschland erstmals am 15. Dezember 2013 in Verkehr gebracht, seit Ende 2014 ist dieser in Deutschland nicht mehr verfügbar, deshalb ist davon auszugehen, dass bislang nicht hinreichende Erfahrungen in der Anwendung in der klinischen Praxis mit diesem Wirkstoff vorliegt. Zudem wurde durch dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Daher ist Lomitapid derzeit nicht im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuell optimierten maximalen medikamentösen Therapie anzusehen.</p> <p>Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie ein anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie infrage. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-</p>

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2.4. Bedeutung von LDL-Cholesterin als Surrogat für kardiovaskuläre Endpunkte</b></p> <p>„Die Bewertung durch das IQWiG wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen“ (Dossierbewertung Evolocumab vom 11.12.2015). Hierbei wurde lediglich die Zeitspanne, mit der in den</p>	<p>Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.</p> <p>Die Evidenz zu den infrage kommenden Therapien ist insbesondere in Bezug auf die homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie limitiert. Dies ist vor dem Hintergrund der äußerst geringen Prävalenz der Erkrankung zu betrachten. Die Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien sehen therapeutische Maßnahmen zur Senkung des LDL-C vor, wie sie prinzipiell auch bei anderen Formen der familiären Hypercholesterinämie angewendet werden. Angesichts der Notwendigkeit einer starken LDL-C-Reduktion bestehen jedoch Unterschiede in der Indikationsstellung, insbesondere für den Einsatz der nicht-medikamentösen Behandlungen. Für die medikamentöse Lipidsenkung wird in der Regel ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der Statine verwendet, das ggf. mit weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln kombiniert werden kann. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-C-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie.</p> <p>Bei LDL-C-Werten handelt es sich um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird.</p>

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien LAPLACE-2 <sup>1</sup> und GAUSS-2 <sup>2</sup> die Veränderung des primären Endpunkts LDL-Cholesterin gegenüber den jeweiligen Vergleichstherapien untersucht wurde, nicht aber der Endpunkt selbst als ungeeignet angesehen. Aus der Nutzenbewertung könnte damit geschlossen werden, dass LDL-Cholesterin einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Damit erkennt das IQWiG zutreffend – wie bereits in der Nutzenbewertung von Lomitapid gemäß §35a SGB V vom 10. September 2015 – die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin nunmehr an.<sup>33</sup> Wie in unserer Stellungnahme vom 6. Oktober 2015 zur Nutzenbewertung von Lomitapid (gemäß §35a SGB V vom 10. September 2015) dargelegt wurde, begäbe sich das IQWiG auch mit allgemeinen Einwendungen gegen die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin in Widerspruch zum breiten internationalen Konsens von Experten, Fachgesellschaften und Behörden. Denn an der unmittelbaren, kausalen Beziehung zwischen der Konzentration des LDL-Cholesterins und dem künftigen Eintritt schwerer, auch letaler kardiovaskulärer Ereignisse bestehen keine begründbaren Zweifel.</p> <p>Wir zitieren aus unserer Stellungnahme vom 6. Oktober 2015:</p> <p><i>„Die Amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) sowie dessen Center for Food Safety and Applied Nutrition sehen das LDL-Cholesterin als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse an <sup>34, 35</sup></i> <i>(<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.htm</a>)</i></p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Die den Standards des Institute of Medicine<sup>36</sup> folgende nordamerikanische „Leitlinie zur Absenkung kardiovaskulären Risikos durch Behandlung des Cholesterins<sup>37</sup> folgert hierzu: „These studies (...) establish a central, <u>causal</u> role of atherogenic cholesterol-containing lipoprotein particles, particularly LDL, in the genesis of coronary heart disease and atherosclerotic cardiovascular disease“.</i></p> <p><i>Die ursächliche Verbindung von LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen wird gestützt durch die Kohärenz von Befunden aus den folgenden unabhängigen Forschungsbereichen:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>1) die Gesamtheit der experimentellen Untersuchungen zur molekularen und zellulären Pathogenese der Atherosklerose seit Rudolph Virchow im 19. Jahrhundert,<sup>38</sup></i></li><li><i>2) die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien,<sup>39-41</sup></i></li><li><i>3) die multipel nachgewiesenen Beziehungen zwischen monogenen (familiäre Hypercholesterinämie),<sup>42-45</sup> und polygenen (polygene Hypercholesterinämie)<sup>46, 47</sup> Effektoren des LDL-Cholesterins und künftigen kardiovaskulären Ereignissen;</i></li><li><i>4) die Ergebnisse von Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine)<sup>48, 49</sup></i></li><li><i>5) und die Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen durch Maßnahmen, die nicht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beruhen.<sup>40, 50</sup></i></li></ol> <p><i>Einen überzeugenden Beweis für die ursächliche Rolle der LDL bei der Entstehung von Atherosklerose liefert die familiäre</i></p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Hypercholesterinämie, eine angeborene Störung im Stoffwechsel der LDL. Bei den Betroffenen ist, zumeist aufgrund von Defekten des LDL-Rezeptors, der Abbau der LDL gestört und LDL-Cholesterin von Kindheit an deutlich erhöht. Es entwickelt sich auch dann frühzeitig eine Atherosklerose, wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen.<sup>42-45</sup></i></p> <p><i>Bei unbehandelten Patienten mit der homozygoten Ausprägung der familiären Hypercholesterinämie treten die ersten kardiovaskulären Ereignisse in der ersten oder zweiten Lebensdekade auf. Todesfälle in der frühen Kindheit sind berichtet. Patienten mit besonders schweren Defekten des LDL-Rezeptors überleben unbehandelt selten das zweite Lebensjahrzehnt.<sup>44, 51-54</sup></i></p> <p><i>Aktuelle Studien zu polygenen Effektoren des LDL-Cholesterins bestätigen dessen ursächlichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen auch für niedrigere Konzentrationen des LDL-Cholesterins; sie bedienen sich der Strategie der Mendelschen Randomisierung.<sup>55, 56</sup> Genetische Varianten, die die Konzentration des LDL-Cholesterins beeinflussen, korrelieren in erwartetem Ausmaß direkt mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>46, 47, 57, 58</sup> Genetisch bedingt niedriges LDL-Cholesterin (als Folge von Mutationen des Enzyms Proprotein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Serin Protease) ist andererseits mit einer im Vergleich zur der allgemeinen Bevölkerung deutlich niedrigeren Ereignisrate assoziiert.<sup>59</sup></i></p> <p><i>In Interventionsstudien geht die Senkung des LDL-Cholesterins mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern mit einer verminderten Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse einher.<sup>23, 24, 48, 60</sup> Die Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists´ (CCT) Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass die Absenkung des LDL-C um 1.0 mmol/L (etwa 39 mg/dL) zu einer Absenkung klinischer Endpunkte wie Gesamtmortalität (um 12</i></p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Prozent), Koronarmortalität (um 19 Prozent) und nicht-tödliche Herzinfarkte (um 22 Prozent) führt.<sup>48</sup> Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Höhe des Ausgangs-Cholesterins und der absoluten Absenkung des LDL-Cholesterins durch Aktivierung des LDL-Rezeptors mit der absoluten Zahl reduzierter kardiovaskulärer Ereignisse. Daher profitieren insbesondere Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie von einer LDL-Cholesterin-Senkung. Die klinischen Effekte der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Aktivierung des LDL-Rezeptors ohne Statine sind mit den Effekten der Statintherapie konsistent.<sup>40, 50, 61</sup> Eine aktuelle Meta-Analyse auf der Grundlage von 40.000 individuellen Datensätzen von Boekholdt et al.<sup>62</sup> ergänzt diese Befunde um die wichtige Beobachtung, dass die Korrelation zwischen Absenkung des LDL-Cholesterins und Risiko auch für Konzentrationen deutlich unter 70 mg/dl, dem derzeit akzeptierten niedrigsten Therapieziel, valide ist.</i></p> <p><i>Die vor einem Jahrzehnt vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen formulierte Aussage „Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren“<sup>33</sup> ist damit als wissenschaftlich überholt zu betrachten<sup>23</sup>.“</i></p> <p>Gegen die Annahme einer kausalen Rolle der LDL wird mitunter eingewendet, dass mit Hemmstoffen des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) in Endpunktstudien bislang keine Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse erzielt wurde, obwohl sie das LDL-Cholesterin absenkten. Die Entwicklung von Torcetrapib wurde 2006 eingestellt, nachdem in der Phase 3 Studie ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events) Torcetrapib</p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen signifikanten Anstieg sowohl der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität verursachte (offensichtlicher ein <i>off target effect</i> durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems).<sup>63</sup> Die Endpunktstudie Dal-OUTCOMES (600 mg Dalcetrapib versus Placebo bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom) wurde im Mai 2012 vorzeitig beendet,<sup>64</sup> weil keine Aussicht mehr bestand, das Studienziel bis zum planmäßigen Ende der Studie zu erreichen. Eine Endpunktstudie mit Evacetrapib<sup>65</sup> wurde inzwischen ebenfalls beendet (<a href="https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936130">https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936130</a>), da offenbar keine Aussicht bestand, eine Endpunktreduktion nachzuweisen. Die Studie REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects Anacetrapib through Lipid modification) mit Anacetrapib wird aktuell weitergeführt (<a href="http://www.ctsu.ox.ac.uk/reveal/">http://www.ctsu.ox.ac.uk/reveal/</a>).</p> <p>Diese Befunde sind keineswegs überraschend. Denn wir und andere haben bereits früh aufgrund epidemiologischer Forschung grundsätzliche Zweifel an der CETP-Hemmung als therapeutische Strategie angemeldet.<sup>66-69</sup></p> <p>CETP hat die Aufgabe, Cholesterinester von HDL auf LDL (und VLDL) zu übertragen. Die Hemmung dieses Transfers lässt HDL-Cholesterin ansteigen und erst sekundär LDL-Cholesterin absinken. Das Gesamtcholesterin, und damit die Cholesterinbilanz des Körpers, wird kaum verändert, es kommt lediglich zu einer Verschiebung von Cholesterin aus den LDL in die HDL, die entgegen früherer, weit verbreiteter Annahmen vor allem bei Hochrisikopatienten keine protektive Wirkung besitzen.<sup>70-72</sup> Insofern bestehen prinzipielle Unterschiede zwischen der CETP-Hemmung und der Wirkweise von Statinen und der PCSK9-Hemmung, die beide eine negative Cholesterinbilanz des Organismus herbeiführen.</p>	

Stellungnehmer:  
D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkmechanismus der PCSK9-Inhibitoren ist die Steigerung des durch den LDL-Rezeptor vermittelten Abbaus von ApoB-haltigen Lipoproteinen (in erster Linie LDL-Cholesterin) aus dem Plasma. Der entscheidende Schritt dieses Mechanismus, die gesteigerte Expression der LDL-Rezeptoren an der Zellmembran der Hepatozyten, ist identisch mit der Cholesterin-senkenden Wirkweise der Statine. Für die Statin-vermittelte Steigerung der LDL-Rezeptor-Expression mit nachfolgender <i>clearance</i> von Apo-B ist die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zweifelsfrei bewiesen.</p> <p><b>2.5. Fazit</b></p> <p>Angesichts der obigen Ausführungen schließen wir uns der Nutzenbewertung von Evolocumab durch das IQWiG nicht an. Eine klinische Wirkung von PCSK9-Antikörpern auf kardiovaskuläre Endpunkte ist aufgrund der effizienten und nachhaltigen Senkung des LDL-Cholesterins sehr wahrscheinlich. <i>Post hoc</i>-Auswertungen der OSLER-Studien (Evolocumab) und der ODYSSEY LONG TERM-Studie (Alirocumab) untermauern diese Annahme, da in diesen Studien die Behandlung mit entweder Evolocumab oder Alirocumab in Kombination mit einer Standardtherapie die kardiovaskuläre Mortalität (gegenüber der Standardtherapie) weiter absenkte.</p> <p>Wir halten es daher für ethisch nicht vertretbar, Patienten mit allerhöchstem LDL-bezogenem, kardiovaskulärem Risiko bis zur Verfügbarkeit der Ergebnisse der FOURIER-Studie eine Behandlung mit Evolocumab vorzuenthalten. Allerdings schlagen wir aufgrund der hohen Kosten der Behandlung und der noch laufenden Endpunktstudien vor, Evolocumab vorläufig nur bei selektionierten Patienten mit besonders hohem Risiko</p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einzusetzen. Im Folgenden unterbreiten wir einen konservativen, vorläufigen Vorschlag für die Anwendung von Evolocumab.</p> <p><b>2.6. Expertenvorschlag für die Anwendung von Evolocumab bis zum Vorliegen der randomisierten, kontrollierten Langzeitinterventionsstudie FOURIER</b></p> <p>Vor der Anwendung von PCSK9-Inhibitoren müssen nach unserer Ansicht zunächst alle Lebensstilmaßnahmen ausgeschöpft werden. Weiterhin müssen aus unserer Sicht Statine in der maximal vertragenen Dosierung gegeben worden sein; die Einnahmetreue muss sichergestellt sein. Die Ermittlung der maximal verträglichen Dosierung von Statinen erfordert Zeit und ein strukturiertes Vorgehen wie von Laufs und Kollegen<sup>73</sup> dargestellt wurde. Weiterhin sollte mit Ezetimib und in Einzelfällen zusätzlich auch mit Anionenaustauschern kombiniert worden sein. Das LDL-Cholesterin sollte unter der so etablierten Erhaltungstherapie deutlich und reproduzierbar über dem individuell zu erreichenden Therapieziel liegen (zum Beispiel 130 mg/dl bei Ziel 70 mg/dl, 160 mg/dl bei Ziel 100 mg/dl). Weil die Bestimmung des LDL-Cholesterins analytischer und prä-analytischer Variabilität unterliegt, sollte sie wenigstens einmal wiederholt worden sein.</p> <p>Bei Patienten mit <b>familiärer Hypercholesterinämie</b> (definiert bei Klose und Kollegen<sup>45</sup>) ohne kardiovaskuläres Ereignis ist das Therapieziel ein LDL-Cholesterin von 100 mg/dl. PCSK9-Anikörper sollten nach unserer aktuellen Expertenmeinung bei einem LDL-Cholesterin von 160 mg/dl und höher in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten/innen in der „<b>Sekundärprävention</b>“ (zum Beispiel manifeste KHK) schlagen wir eine Behandlung vor, wenn das LDL-</p>	<p>Der Wirkstoff Evolocumab wurde mit Beschluss vom 2. Juni 2016 in die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) aufgenommen.</p>

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cholesterin unter dokumentierter, <b>maximal tolerierter konventioneller lipidsenkender Pharmakotherapie 130 mg/dl und mehr beträgt und mindestens zwei der folgenden Bedingungen</b> vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• familiäre Hypercholesterinämie<sup>45</sup></li><li>• früherer Herzinfarkt, klinische Progression einer Koronarkrankheit, Atherosklerose weiterer Gefäßregionen,</li><li>• Diabetes mellitus,</li><li>• eingeschränkte Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>)</li><li>• Herzinsuffizienz vor allem ischämischer Ursache in den Stadien NYHA III und NYHA IV.</li></ul> <p>Dieser Vorschlag wird untermauert durch eine Auswertung der Ludwigs-hafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)-Studie. Tabelle 2 zeigt anhand der LURIC-Daten, dass das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Todesfälle bei <b>Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung</b> von prognostisch relevanten Komorbiditäten abhängt. Es entspricht dem Risiko altersentsprechender Personen ohne angiographisch nachweisbare koronare Stenosen; wenn solche Komorbiditäten fehlen, nimmt aber parallel zu deren Anzahl zu.</p> <p><b>Tabelle 2.</b></p> <p>Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei 2 272 klinisch stabilen Teilnehmern der LURIC-Studie ohne und mit angiografisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit.</p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Gesamt mortalität</b>				
	N	N (%)	HR (95 % KI)	
Keine KHK	732	121 (16.5)	1.0	
KHK + 0	331	50 (14.6)	0,884 (0,64-1.23)	
KHK + 1	626	184 (29.4)	1.89 (1.51-2,38)	
KHK + 2	400	189 (47.2)	3.52 (2.80-4.20)	
KHK + 3	150	94 (62.7)	5.49 (4.19-7.20)	
KHK + 4	33	27 (81.8)	9.98 (6.57-15.17)	
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>				
	N	N (%)	HR (95 % KI)	
Keine KHK	732	69 (9.4)	1.0	
KHK + 0	330	25 (7,3)	0.77 (0.49-1.29)	
KHK + 1	622	116 (18.6)	2.09 (1.55-2.82)	
KHK + 2	398	129 (32.4)	4.17 (3.11-5.58)	
KHK + 3	146	63 (41.1)	6.07 (4,298.58)	
KHK + 4	31	21 (67,7)	13.47 (8.25-21.99)	
<p>Die <b>Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)-Studie</b> ist eine laufende prospektive Studie mit mehr als 3300 Personen kaukasischer Abstammung, bei denen die Herz-Kreislauf- und metabolischen Phänotypen unter Verwendung standardisierter klinischer und biochemischer Kriterien dokumentiert wurden.<sup>74</sup> In die Studie wurden zwischen 1997 und 2001 am Herzzentrum Ludwigshafen Patienten aufgenommen, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden etwa 10 Jahre nachbeobachtet. In diese Auswertung wurden 2 272 klinisch stabile Patienten ohne (n = 732) und</p>				

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit angiografisch nachgewiesener koronare Herzkrankheit (n = 1 540) eingeschlossen. Für alle Teilnehmer waren Informationen zum Vitalstatus verfügbar. Der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität schloss ein: plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt mit letalem Ausgang, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Tod im Zusammenhang mit Revaskularisierung, Schlaganfall mit Todesfolge, andere Todesfälle aufgrund einer koronaren Herzerkrankung. Für 13 verstorbene Studienteilnehmer war die Todesursache nicht bekannt, sie wurden aus der Analyse der kardiovaskulären Mortalität ausgeschlossen. Eine koronare Herzkrankheit wurde diagnostiziert, wenn wenigstens eine Stenose mit einer Lumeneinengung von 20 Prozent und mehr vorlag.</p> <p>KHK+0: keine, KHK+1 bis KHK+4: eine bis vier der folgenden Komorbiditäten: familiäre Hypercholesterinämie, früherer Herzinfarkt, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>), Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und NYHA IV.</p> <p>Dieser vorläufige, konservative Allokations- und Stratifizierungsansatz ist klinisch <b>einfach anwendbar</b>; er ist als grobe Richtschnur zu verstehen und in der Praxis im Rahmen der Zulassung des jeweiligen PCSK9-Antikörpers den klinischen Umständen anzupassen.</p> <p>Bei Anwendung der von uns vorgeschlagenen Kriterien kommen für die Einleitung einer Behandlung 0,7 Prozent aller Koronarkranken für die Gabe von Evolocumab zusätzlich zu konventionellen Lipidsenkern in Frage (Tabelle 3). Unter der Annahme einer Prävalenzrate von 6 Millionen Koronarpatienten<sup>75</sup> wären dies in Deutschland 42.000 Patienten. Eine Neubewertung dieses Vorschlags wird in jedem Fall im Licht der bereits für Mitte 2016 erwarteten Resultate der FOURIER-Studie erforderlich sein.</p> <p><b>Tabelle 3.</b></p>	

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Verteilung von LDL-Cholesterin (in %) bei 1 540 klinisch stabilen Patienten der LURIC-Studie mit koronarer Herzkrankheit und unterschiedlichen Komorbiditäten.

LDL-C (mg/dl)	< 70	70-100	100-130	>130
LDL-C (mmol/l)	<1,81	1,81-2,59	2,59-3,37	>3,37
Keine KHK				
KHK + 0	10,2	9,1	2,3	0,5
KHK + 1	21,7	15,2	3,7	1,2
KHK + 2	13,9	8,6	1,9	0,5
KHK + 3	5,2	2,8	1,0	0,2
KHK + 4	1,5	0,3	0,1	0,0

Die Einträge sind jeweils prozentuale Anteile am gesamten Kollektiv. Bei der Aufnahme in die Studie wurde LDL-Cholesterin mittels  $\beta$ -Quantifizierung gemessen. Bei Patienten, die bereits Statine einnahmen, wurde das LDL-Cholesterin vor Behandlung unter Berücksichtigung des jeweiligen Statins und seiner Dosierung geschätzt.<sup>76</sup> Alle so erhaltenen LDL-Cholesterin-Konzentrationen wurden um 50 Prozent vermindert, um den Effekt der konventionellen Lipidtherapie zu simulieren. Grau unterlegt: Anteile von Patienten mit zwei und mehr Komorbiditäten (familiäre Hypercholesterinämie, früherer Herzinfarkt, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und NYHA IV), bei denen nach Ausschöpfung der konventionellen Lipidtherapie ein LDL-Cholesterin von mehr als 130 mg/dl zu erwarten ist.

Auch den Beginn einer **LDL-Apherese** halten wir medizinisch und aufgrund des Wortlauts der „Richtlinie zu Untersuchungs- und

Stellungnehmer:

D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung “ des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Stand vom 16. Mai 2015 nur noch dann für gerechtfertigt, wenn zuvor wenigstens zwölf Monate lang mit Diät, oralen Lipidsenkern und Antikörpern gegen PCSK9 behandelt wurde:</p> <p><i>„LDL-Apheresen ... können nur durchgeführt werden 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.“</i></p> <p>Eine gut begründbare Ausnahme ist die homozygote familiäre Hypercholesterinämie, bei der die Apherese begonnen werden kann, ohne dass zuvor andere Behandlungen versucht wurden („Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015).</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1870-1882
2. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:2541-2548
3. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 - full report. *Journal of Clinical Lipidology* 2015;9:129-169
4. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, La Forge R, Daniels SR, Wilson DP, Morris PB, Wild RA, Grundy SM, Daviglius M, Ferdinand KC, Vijayaraghavan K, Deedwania PC, Aberg JA, Liao KP, McKenney JM, Ross JL, Braun LT, Ito MK, Bays HE, Brown WV. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2 - executive summary. *Journal of Clinical Lipidology* 2015;9:S1-S122 e121
5. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics* 2003;34:154-156
6. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB, Jr., Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: A network meta-analysis. *European Heart Journal* 2015; im Druck
7. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circulation Research* 2014;114:1022-1036
8. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, Crispino CP, Smirnakis KV, Emery MG, Colbert A, Gibbs JP, Retter MW, Cooke BP, Uy ST, Matson M, Stein EA. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:1888-1898
9. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, Wasserman SM. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995-2006
10. Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:430-433

11. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497-2506
12. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-2417
13. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014;129:234-243
14. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, Teramoto T. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk--primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circulation Journal* 2014;78:1073-1082
15. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *New England Journal of Medicine* 2014;370:1809-1819
16. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: The MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:2531-2540
17. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Wasserman SM, Gaudet D. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-340
18. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-350
19. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A phase 3 study of evolocumab (AMG 145) in statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk. *The American Journal of Cardiology* 2016;117:40-47
20. Bruckert E, Blaha V, Stein EA, Raal FJ, Kurtz CE, Honarpour N, Xu F, Gibbs J, Wasserman SM, Scott R, Couture P. Trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSSIG): efficacy and safety in patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis. *Circulation* 2014;130:A17016
21. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Porady R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1489-1499
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and

- safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1500-1509
23. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: A meta-analysis. *Clinical Research in Cardiology* 2006;95:393-404
  24. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681
  25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CfMPfHU. Assessment report repatha. International non-proprietary name: Evolocumab. *EMA/CHMP/222019/2015*, 21 May 2015
  26. Agency EM. Guideline on lipid lowering agents. *EMA/CPMP/3020/2003*, London, 18 November 2010
  27. Agency EM. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. *EMA/CHMP/748108/2013*, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 19 December 2013
  28. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *American Heart Journal* 2015;169:906-915.e13
  29. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100:3140-3148
  30. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, Sweeney K, Kaila N, Vincent J, Bays H. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology* 2015;115:1212-1221
  31. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2007;7:1-101
  32. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-1461
  33. Anonymus. Benefit evaluation of statins with special consideration of atorvastatin. Version 1.0 as released by 15 August 2005. *Institute for Quality Assurance and Cost-Effectiveness in Healthcare*. <http://www.igwiq.de>. 2005
  34. Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM. Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. *Nutrition Reviews* 2008;66:76-81
  35. Mitka M. Amid lingering questions, FDA relieves LDL cholesterol-lowering medication. *JAMA* 2009;301:813-815
  36. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (Hrsg.), Washington, DC, National Academies Press 2011.
  37. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol

to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.

38. Virchow R. Der atheromatöse Prozess der Arterien. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1856;52:825-827
39. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Annals of Internal Medicine* 1971;74:1-12
40. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ* 1994;308:367-373
41. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-1839
42. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47
43. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, 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. *European Heart Journal* 2013;34:3478-3490a
44. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Aversa M, Boileau C, Boren J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ, European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 2014;35:2146-2157
45. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: Developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014;111:523-529
46. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA,

- El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-580
47. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Konig I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 2014;371:2072-2082
  48. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
  49. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405
  50. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2387-2397
  51. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, Araujo L, Vohra Y, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology* 2008;102:1438-1443
  52. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, Geiger H. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Pediatrics* 2011;158:167
  53. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-2207
  54. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2012;379:1330
  55. Davey Smith G, Ebrahim S. Mendelian randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology*. 2003;32:1-22

56. Little J, Khoury MJ. Mendelian randomisation: a new spin or real progress? *Lancet* 2003;362:930-931
57. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:2631-2639
58. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: A 2 x 2 factorial mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65:1552-1561
59. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low ldl, and protection against coronary heart disease. *New England Journal Medicine* 2006;354:1264-1272
60. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423
61. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, Pearce MB, Yellin AE, Edmiston WA, Smink RD, Jr., Sawin HS, Jr, Campos CT, Hansen BJ, Tuna N, Karnegis JN, Sanmarco ME, Amplatz K, Castaneda-Zuniga WR, Hunter DW, Bissett JK, Weber FJ, Stevenson JW, Leon AS, Chalmers TC, and the POSCH Group. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *New England Journal of Medicine* 1990;323:946-955
62. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:485-494
63. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New England Journal of Medicine* 2007;357:2109-2122
64. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2012;367:2089-2099
65. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, Krueger KA, Wang MD, Shao M, Hu B, McErlean E, Nissen SE. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:2099-2109
66. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P, Tancevski I, Duwensee K, Demetz E, Sandhofer A, Boehm BO, Winkelmann BR, Patsch JR, März W. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2010;121:366-374
67. Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BH, de Jong PE, Zuurman MW, van der Steege G, van Tol A, Dullaart RP. An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to

- higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:3382-3388
68. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Steffensen R, Nordestgaard BG. Common cholesteryl ester transfer protein mutations, decreased HDL cholesterol, and possible decreased risk of ischemic heart disease: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2000;102:2197-2203
  69. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, Zachariah JP, Kaur G, D'Agostino RB, Ordovas JM. Association of circulating cholesteryl ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community. *Circulation* 2009;120:2414-2420
  70. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horvath T, Doerries C, Heinemann M, Flemmer S, Markowski A, Manes C, Bahr MJ, Haller H, von Eckardstein A, Drexler H, Landmesser U. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010;121:110-122
  71. Besler C, Heinrich K, Rohrer L, Doerries C, Riwanto M, Shih DM, Chroni A, Yonekawa K, Stein S, Schaefer N, Mueller M, Akhmedov A, Daniil G, Manes C, Templin C, Wyss C, Maier W, Tanner FC, Matter CM, Corti R, Furlong C, Lysis AJ, von Eckardstein A, Fogelman AM, Luscher TF, Landmesser U. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical Investigation* 2011;121:2693-2708
  72. Silbernagel G, Schottker B, Appelbaum S, Scharnagl H, Kleber ME, Grammer TB, Ritsch A, Mons U, Hollecsek B, Goliasch G, Niessner A, Boehm BO, Schnabel RB, Brenner H, Blankenberg S, Landmesser U, März W. High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *European Heart Journal* 2013;34:3563-3571
  73. Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, März W. Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015;112:748-755
  74. Winkelmann BR, März W, Boehm BO, Zotz R, Hager J, Hellstern P, Senges J. Rationale and design of the LURIC study--a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001;2:S1-73
  75. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013;56:650-655
  76. Walma EP, Wiersma TJ. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts und Wetenschap* 2006;49:202-204

## 5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Datum	05. Januar 2015
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März</b>  Stellvertretender Vorsitzender  D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.  Arzt für Laboratoriumsmedizin  o. Professor für Medizinische und Chemische Labor-  diagnostik  Klinisches Institut für Medizinische und Chemische  Labordiagnostik  Medizinische Universität Graz und  Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie,  Rheumatologie, Endokrinologie und Diabetologie),  Medizinische Fakultät Mannheim der Universität  Heidelberg  Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  68167 Mannheim  Telefon +49 (0)621 383-5172  Telefax +49 (0)621 383-380  E-Mail: winfried.maerz@medma.uni-heidelberg.de  winfried.maerz@synlab.com</p> <p><b>Prof. Dr. med. Eberhard Windler</b>  Vorsitzender  D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Er-  krankungen e.V.  Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Gastro-  enterologie  Präventive Medizin  Universitäres Herzzentrum Hamburg  Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  Martinistr. 52 (Haus N36)  20246 Hamburg  Telefon +49 (0)40 74105-3947  Telefax +49 (0)40 74105-5059  E-Mail windler@uke.uni-hamburg.de</p> <p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx</b>  Stellvertretender Vorsitzender  Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.  Facharzt für Innere Medizin - Kardiologie, Internistische In-  tensivmedizin  Lehrstuhl für Innere Medizin / Kardiologie  Klinikdirektor  Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiolo-  gie und Internistische Intensivmedizin  Universitätsklinikum Aachen</p>

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH)  
Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen  
Telefon +49 (0)241 80-89300  
Telefax +49 (0)241 80-82545  
E-Mail nmarx@ukaachen.de

**Univ.-Prof. Dr. Ralf Kinscherf**

Vorsitzender  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.  
Lehrstuhl Anatomie und Zellbiologie  
Stellv. geschäftsführender Institutsdirektor  
Institut für Anatomie und Zellbiologie  
Philipps-Universität Marburg  
Robert-Koch-Straße 8  
35032 Marburg  
Telefon +49 (0)6421 286-6245  
Telefax +49 (0)6421 286-8983  
E-Mail kinscher@staff.uni-marburg.de

**Univ.-Prof. Dr. Stefan Lorkowski**

Schatzmeister und Vorstandsmitglied  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.  
Lehrstuhl für Biochemie und Physiologie der Ernährung  
Kompetenzcluster für Ernährung und kardiovaskuläre Gesundheit (nutriCARD)  
Institut für Ernährungswissenschaften  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Dornburger Straße 25  
07743 Jena  
Telefon +49 (0)3641 9-49710  
Telefax +49 (0)3641 9-49712  
E-Mail stefan.lorkowski@uni-jena.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang König**

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Deutsches Herzzentrum München  
Technische Universität München  
Lazarettstraße 36  
80636 München  
Telefon +49 (0)89 1218-3235  
Telefax +49 (0)89 1218-2023  
Email koenig@dhm.mhn.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Laufs**

Leitender Oberarzt und Professur Klinisch-Experimentelle  
Medizin  
Klinik für Innere Medizin III  
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin  
IMED Geb. 41.1  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
66421 Homburg/Saar  
Telefon +49 (0)6841 16-15350  
Telefax +49 (0)6841 16-15175  
E-Mail ulrich.laufs@uniklinikum-saarland.de

für die

**Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerose-  
forschung e.V.**

*Geschäftsstelle:* Institut für Molekulare Zellbiologie, Uni-  
versitätsklinikum Jena, Hans-Knöll-Straße 2, 07745 Jena  
Telefon +49(0)3641 9-39563  
Telefax +49(0)3641 9-395602  
E-Mail info@dgaf.de

*Die Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung  
e.V. und die D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-  
Kreislauf-Erkrankungen e.V. haben sich auf die  
Einreichung einer Stellungnahme gleichen Wortlauts  
verständigt. Die Stellungnahme der D-A-CH-Gesellschaft  
Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. wird  
getrennt eingereicht.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p><b>1. Hintergrund</b></p> <p>Am 15. Dezember 2015 hat das IQWiG eine Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V vorgelegt. Das IQWiG war vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, den Zusatznutzen 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 zu beurteilen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte der Prüfung die Festlegung dreier zweckmäßiger Vergleichstherapien für Evolocumab in drei Patientenpopulationen entsprechend der Matrix in Tabelle 1 vorangestellt.</p> <p><b>Tabelle 1.</b> Vergleichstherapien für Evolocumab</p> <table border="1" data-bbox="165 1054 1037 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1054 315 1129">Fragestellung</th> <th data-bbox="315 1054 546 1129">Vergleichstherapie</th> <th data-bbox="546 1054 1037 1129">Patientenpopulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1129 315 1313">1</td> <td data-bbox="315 1129 546 1313">maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> <td data-bbox="546 1129 1037 1313">Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine in Frage kommen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1313 315 1380">2</td> <td data-bbox="315 1313 546 1380">anderer Lipidsenker (Fibrate,</td> <td data-bbox="546 1313 1037 1380">Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Vergleichstherapie	Patientenpopulation	1	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine in Frage kommen	2	anderer Lipidsenker (Fibrate,	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären	<p>Ausführungen zu den jeweiligen Punkten siehe vorherige (identische) Stellungnahme der D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.</p>
Fragestellung	Vergleichstherapie	Patientenpopulation								
1	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine in Frage kommen								
2	anderer Lipidsenker (Fibrate,	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären								

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen	
3	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als <i>ultima ratio</i> bei therapierefraktären Verläufen	
<p>„Die Bewertung durch das IQWiG wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der drei Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von einem Jahr definiert.“ (IQWiG-Bericht 345, Evolocumab, Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 11.12.2015)</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 1:</b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, randomisierte Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen (LAPLACE-2),<sup>1</sup> unterschreite mit einer Studiendauer von zwölf Wochen die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von einem Jahr. Damit lägen für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 2:</b></p>			

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, randomisierte Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib (GAUSS-2) <sup>2</sup> unterschreite mit einer Studiendauer von zwölf Wochen die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von einem Jahr. Damit lägen für die Fragestellung 2 ebenfalls keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 3:</b></p> <p>Es existiert keine Studie, die die Wirkung auf LDL-Cholesterin von Evolocumab mit derjenigen der LDL-Apherese bei Patienten vergleicht, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Es gäbe daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab.</p> <p><b>2. Stellungnahme</b></p> <p>Die Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern ist ein innovativer, biotechnologischer und vor allem auch sicherer Ansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins mit heute unermesslichem Potential zur Bekämpfung von Atherosklerose und deren klinischen Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Absehbar wird dieses Behandlungsprinzip in kurzer Zeit die heutigen Algorithmen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen verändern, viele bislang ungelöste therapeutische Probleme lösen und damit zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen.<sup>3,4</sup></p> <p>Die Entdeckung von PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors <sup>5</sup> und dessen Nutzung als therapeutische Zielstruktur<sup>6,7</sup> ist ein herausstechendes Beispiel für zielgerichtete, translationale Forschung und Entwicklung im</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bereich der Lebenswissenschaften, wie sie von Fördereinrichtungen in Deutschland, Europa und weltweit nachgefragt und zu Recht mit beträchtlichen Summen auch aus öffentlichen Mitteln unterstützt wird. Diese Investitionen sind von der Erwartung getragen, Forschungsergebnisse möglichst schnell in der Praxis anzuwenden. Der Gemeinsame Bundesausschuss und das IQWiG stehen gegenüber der Öffentlichkeit in der Verantwortung, eine zeitgemäße medizinische Versorgung und Anwendung medizinischer Innovationen in der Praxis und damit die Wahrung der Interessen der Kranken sicherzustellen.</p> <p>Wir meinen, dass die vorliegende Nutzenbewertung das Wirkpotential des monoklonalen Antikörpers Evolocumab und die zu dieser Substanz bereits heute verfügbare, wissenschaftliche Evidenz<sup>6</sup> weder annähernd noch ausreichend würdigt. Vielmehr schließt sie formalisierend den überwiegenden Teil des Entwicklungsprogramms von Evolocumab aus, indem sie keine einzige von bisher insgesamt 15 als Originalarbeit<sup>1, 2, 8-19</sup> und eine als Kongressbeitrag<sup>20</sup> veröffentlichte Studien materiell beurteilt.</p> <p>Es ist offensichtlich, dass die therapeutische Hemmung von PCSK9 wirksamer als alle bisherigen Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins ist.<sup>6, 7</sup> Es liegen umfangreiche Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit der beiden am deutschen Markt befindlichen monoklonalen Antikörper Evolocumab und Alirocumab vor, so dass eine Abwägung von Zusatznutzen und Risiken, auch im Vergleich zur festgelegten Vergleichstherapie, Nutzen und Risiken – zumindest für Personen mit sehr hohem Risiko – möglich und Aufgabe einer Dossierbewertung gewesen wäre.<sup>21, 22</sup> Daneben ist bekannt, dass die Kosten der Behandlung mit PCSK9 Inhibitoren hoch sind und sie damit aus unserer Sicht für Patienten mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko und/oder ansonsten mit bisher verfügbaren Mitteln nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie reserviert bleiben sollte. Von einer wirklich fundierten, realitätsnahen Nutzenbewertung hätten wir uns</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konstruktive Überlegungen für die Anwendung von Evolocumab in der Praxis versprochen. Stattdessen wird die Beurteilung von Evolocumab auf die sehr enttäuschende Aussage eingeschränkt, die Wirkung von Evolocumab auf LDL-Cholesterin lasse sich in Studien von zwölf Wochen Dauer nicht hinreichend beurteilen. Diese Aussage ist falsch.</p> <p>Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmen AMGEN durchgeführten Studie FOURIER mit Evolocumab werden voraussichtlich bereits Mitte 2016 verfügbar sein. Angesichts der bereits publizierten Ergebnisse von OSLER-1 und -2<sup>22</sup> und des engen Zusammenhangs zwischen der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Regulation des LDL-Rezeptors und der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse<sup>23, 24</sup> wird mit FOURIER der Effekt von Evolocumab auf die Reduktion klinischer Ereignisse bestätigt und quantifiziert werden. An der FOURIER-Studie nehmen 27 564 Patienten teil, die entweder einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, mindestens einen kardiovaskulären Hauptrisikofaktor oder zwei kardiovaskuläre Nebenrisikofaktoren aufweisen und deren LDL-Cholesterin <math>\geq 70</math> mg/dl unter der Einnahme der maximal tolerierten Dosis von entweder Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin (mindestens geforderte Dosis von 40 mg Simvastatin oder Äquivalentdosis eines der anderen vorbezeichneten Statine) mit oder ohne Ezetimib ist. Der primäre Endpunkt besteht aus der Kombination von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen <i>Angina pectoris</i> oder koronarer Revaskularisation.</p> <p>„Die Bewertung durch das IQWiG wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für jede der drei Fragestellungen wurde eine Mindeststudiendauer von einem Jahr definiert.“ (IQWiG-Bericht 345, Evolocumab, Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 11.12.2015)</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Bewertung der Fragestellung 1:</b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, randomisierte Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen (LAPLACE-2),<sup>1</sup> unterschreite mit einer Studiendauer von zwölf Wochen die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von einem Jahr. Damit lägen für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 2:</b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, randomisierte Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib (GAUSS-2) <sup>2</sup> unterschreite mit einer Studiendauer von zwölf Wochen die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von einem Jahr. Damit lägen für die Fragestellung 2 ebenfalls keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p><b>Bewertung der Fragestellung 3:</b></p> <p>Es existiert keine Studie, die die Wirkung auf LDL-Cholesterin von Evolocumab mit derjenigen der LDL-Apherese bei Patienten vergleicht, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Es gäbe daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Evolocumab.</p> <p><b>2. Stellungnahme</b></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern ist ein innovativer, biotechnologischer und vor allem auch sicherer Ansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins mit heute unermesslichem Potential zur Bekämpfung von Atherosklerose und deren klinischen Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Absehbar wird dieses Behandlungsprinzip in kurzer Zeit die heutigen Algorithmen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen verändern, viele bislang ungelöste therapeutische Probleme lösen und damit zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen.<sup>3,4</sup></p> <p>Die Entdeckung von PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors<sup>5</sup> und dessen Nutzung als therapeutische Zielstruktur<sup>6,7</sup> ist ein herausstechendes Beispiel für zielgerichtete, translationale Forschung und Entwicklung im Bereich der Lebenswissenschaften, wie sie von Fördereinrichtungen in Deutschland, Europa und weltweit nachgefragt und zu Recht mit beträchtlichen Summen auch aus öffentlichen Mitteln unterstützt wird. Diese Investitionen sind von der Erwartung getragen, Forschungsergebnisse möglichst schnell in der Praxis anzuwenden. Der Gemeinsame Bundesausschuss und das IQWiG stehen gegenüber der Öffentlichkeit in der Verantwortung, eine zeitgemäße medizinische Versorgung und Anwendung medizinischer Innovationen in der Praxis und damit die Wahrung der Interessen der Kranken sicherzustellen.</p> <p>Wir meinen, dass die vorliegende Nutzenbewertung das Wirkpotential des monoklonalen Antikörpers Evolocumab und die zu dieser Substanz bereits heute verfügbare, wissenschaftliche Evidenz<sup>6</sup> weder annähernd noch ausreichend würdigt. Vielmehr schließt sie formalisierend den überwiegenden Teil des Entwicklungsprogramms von Evolocumab aus, indem sie keine einzige von bisher insgesamt 15 als Originalarbeit<sup>1,2,8-19</sup> und eine als Kongressbeitrag<sup>20</sup> veröffentlichte Studien materiell beurteilt.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist offensichtlich, dass die therapeutische Hemmung von PCSK9 wirksamer als alle bisherigen Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins ist.<sup>6, 7</sup> Es liegen umfangreiche Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit der beiden am deutschen Markt befindlichen monoklonalen Antikörper Evolocumab und Alirocumab vor, so dass eine Abwägung von Zusatznutzen und Risiken, auch im Vergleich zur festgelegten Vergleichstherapie, Nutzen und Risiken – zumindest für Personen mit sehr hohem Risiko – möglich und Aufgabe einer Dossierbewertung gewesen wäre.<sup>21, 22</sup> Daneben ist bekannt, dass die Kosten der Behandlung mit PCSK9 Inhibitoren hoch sind und sie damit aus unserer Sicht für Patienten mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko und/oder ansonsten mit bisher verfügbaren Mitteln nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie reserviert bleiben sollte. Von einer wirklich fundierten, realitätsnahen Nutzenbewertung hätten wir uns konstruktive Überlegungen für die Anwendung von Evolocumab in der Praxis versprochen. Stattdessen wird die Beurteilung von Evolocumab auf die sehr enttäuschende Aussage eingeschränkt, die Wirkung von Evolocumab auf LDL-Cholesterin lasse sich in Studien von zwölf Wochen Dauer nicht hinreichend beurteilen. Diese Aussage ist falsch.</p> <p>Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmen AMGEN durchgeführten Studie FOURIER mit Evolocumab werden voraussichtlich bereits Mitte 2016 verfügbar sein. Angesichts der bereits publizierten Ergebnisse von OSLER-1 und -2<sup>22</sup> und des engen Zusammenhangs zwischen der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Regulation des LDL-Rezeptors und der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse<sup>23, 24</sup> wird mit FOURIER der Effekt von Evolocumab auf die Reduktion klinischer Ereignisse bestätigt und quantifiziert werden. An der FOURIER-Studie nehmen 27 564 Patienten teil, die entweder einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, mindestens einen kardiovaskulären Hauptrisikofaktor oder zwei kardiovaskuläre Nebenrisikofaktoren aufweisen und</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deren LDL-Cholesterin <math>\geq 70</math> mg/dl unter der Einnahme der maximal tolerierten Dosis von entweder Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin (mindestens geforderte Dosis von 40 mg Simvastatin oder Äquivalentdosis eines der anderen vorbezeichneten Statine) mit oder ohne Ezetimib ist. Der primäre Endpunkt besteht aus der Kombination von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen <i>Angina pectoris</i> oder koronarer Revaskularisation.</p> <p>In den Studien OSLER-1 und -2<sup>22</sup> war die Rate der kardiovaskulären Ereignisse gemäß einer im Studienprotokoll präspezifizierten Analyse, die als Sicherheitsendpunkte adjudiziert wurden, nach einem Jahr Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Evolocumab um etwa die Hälfte reduziert (2,18 versus 0,95 Prozent, <i>hazard ratio</i> 0.47, <math>p = 0.003</math>). Erhärten werden diese Ergebnisse durch die in der ODYSSEY LONG TERM Studie erhaltenen Ergebnisse mit dem weiteren PCSK9-Antikörper Alirocumab.<sup>21</sup> Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Studien mit PCSK9-Antikörpern<sup>6</sup> weist ebenfalls auf eine Absenkung der Gesamtmortalität durch die Behandlung mit PCSK9-hemmenden Antikörpern hin.</p> <p>Vor diesem Hintergrund halten wir es auch vor Beendigung der Langzeit-Endpunktstudie FOURIER aufgrund der Gesamtheit aller Daten zur PCSK9-Hemmung und der gesicherten Kausalität von LDL-Cholesterin für kardiovaskuläre Erkrankungen für ärztlich und ethisch nicht vertretbar, Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, insbesondere auch mit Hinweisen auf das Voranschreiten einer Koronarkrankheit, und/oder klinisch nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie trotz Anwendung maximal verträglicher Dosen herkömmlicher Cholesterinsenker diese Therapie vorzuenthalten und werden in dieser Stellungnahme konstruktive Vorschläge für das Vorgehen in der Praxis unterbreiten.</p>	

## 2.1. Studiendauer von zwölf Wochen

Nach einmaliger Injektion von Evolocumab wird die maximale Absenkung des LDL-Cholesterins abhängig von der Antikörperdosis nach ein bis zwei Wochen erreicht.<sup>25</sup> Zur Beurteilung des Effekts von Evolocumab auf das LDL-Cholesterin ist demnach eine Studiendauer von zwölf Wochen völlig ausreichend. Die publizierten Daten über Beobachtungszeiträume von einem Jahr und länger belegen, dass es bei länger als zwölf Wochen durchgeführter Therapie keinerlei Anzeichen des Nachlassens der Wirkung auf LDL-Cholesterin gibt.

Die europäische Zulassungsbehörde hat dementsprechend folgerichtig Evolocumab unter anderem auf der Grundlage von Studien mit zwölf Wochen Dauer<sup>1, 2, 16-18, 20</sup> in folgenden Indikationen zugelassen:

*...begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:*

- *in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C[cholesterin]-Zielwerte nicht erreichen, oder*
- *als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.*

Studien mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr liegen vor,<sup>15</sup> wurden aber nicht berücksichtigt. Ein Bewertungsprozess, der aus welchen Gründen auch immer, einen wichtigen Teil vorhandener Informationen ausklammert, ist in letzter Konsequenz unvernünftig und unbrauchbar.

Die Nutzenbewertung des IQWiG missachtet darüber hinaus das Prinzip des „Rückwirkungsverbots“. Die Studien des pharmazeutischen Unternehmens wurden zu einem Zeitpunkt geplant und durchgeführt, an dem für die Indikation von der EMA Studiendauern von zwölf Wochen bis 52 Wochen empfohlen wurden.<sup>26</sup> Die Leitlinie der EMA wurde im Dezember 2013 aktualisiert, ohne die Empfehlungen zur Studiendauer zu

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>revidieren.<sup>27</sup> Das IQWiG macht sich in der eigenen Methodik noch im Jahr 2015 im Hinblick auf die Studiendauer die „indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden“ zu Eigen (<a href="https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf">https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf</a>), die vom IQWiG <i>ad hoc</i> und arbiträr vorgenommene Abweichung hiervon ist nicht hinreichend wissenschaftlich und sachlich begründet.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller durfte bei der Anlage seines Studienprogramms darauf vertrauen, dass eine Studiendauer von zwölf Wochen zur Beurteilung der Wirkung auf das LDL-Cholesterin als ausreichend angesehen wird, dies selbst dann, wenn die EMA zwischenzeitlich ihre Empfehlungen geändert hätte oder ändern würde. Er bedarf bei seinem Vorgehen unbedingter Auslegungssicherheit; d.h. die zum Planungszeitpunkt gültigen Vorgaben und Richtlinie waren und sind bindend bis diese geändert werden. Und selbst wenn eine solche Änderung erfolgt wäre, hätte in laufende, bereits abgeschlossene oder publizierte Studien nicht eingegriffen werden dürfen.</p> <p>Entsprechend wurde Evolocumab sowohl von der EMA als auch der FDA zur Therapie der Hypercholesterinämie zugelassen.</p> <p>Die PCSK9-inhibierenden Antikörper Alirocumab und Bococizumab weisen einen absolut identischen Wirkmechanismus auf. Für diese beiden weiteren Substanzen liegen ebenfalls zahlreiche Studien vor, welche die schnelle und andauernde LDL-Cholesterin-Senkung beweisen.<sup>28-30</sup> Die beeindruckend große Homogenität der Studienergebnisse mit verschiedenen PCSK9-bindenden Antikörpern stellt eine wichtige externe und unabhängige Validierung der Evolocumab-Studienergebnisse dar.</p> <p><b>2.2. Vergleichstherapie</b></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Fragestellungen 1 und 2 definiert der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte, medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Der pharmazeutische Unternehmer dokumentiert den Zusatznutzen von Evolocumab mit einer randomisierten Studie zum Vergleich von Evolocumab mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Statinen (LAPLACE-2).<sup>1</sup></p> <p>Zusätzlich zu Statinen und Ezetimib könnten im Rahmen einer maximalen Lipidtherapie theoretisch noch Fibrate und Ionenaustauscherharze eingesetzt werden. Für beide Therapieprinzipien liegen allerdings keine klinischen Studien vor, die nach heutigen Kriterien den klinischen Nutzen ausreichend belegen.</p> <p>Fibrate sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit verbietet sich der Einsatz eines Fibrats bei Patienten mit isoliert hohem LDL-Cholesterin, der Anwendung für Evolocumab, von vornherein. Wir halten es folglich nicht für gerechtfertigt, Fibrate obligat als Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern.</p> <p>Austauscherharze werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Patienten kaum akzeptiert und daher auch kaum verschrieben. Der Forderung, Austauschharze zum obligaten Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen, mangelt es an Bezug zur klinischen Realität. Wir können keinem pharmazeutischen Unternehmer ernsthaft zu einer Studie mit einer Vergleichstherapie raten, die von Fachleuten als historisch</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und obsolet angesehen wird und <i>de facto</i> bis auf wenige Ausnahmen nicht eingesetzt wird.</p> <p>Diese Überlegungen gelten in analoger Weise auch für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragestellung 2.</p> <p><b>2.3. Evolocumab als Alternative zur LDL-Apherese</b></p> <p>Angesichts der verfügbaren Studienergebnisse liegt es auf der Hand, dass Evolocumab eine valide Alternative zur LDL-Apherese darstellt. Evolocumab senkt LDL-Cholesterin mindestens genauso wirksam, wenn nicht wirksamer, denn die mittlere, langfristige, relative Absenkung des LDL-Cholesterins unter der HELP-Apheresetherapie beträgt zum Beispiel zwischen 9 und 46 Prozent.<sup>31</sup> Die Behandlung mit Evolocumab vermeidet die zyklischen Anstiege des LDL-Cholesterins wie sie im Intervall zwischen zwei LDL-Apheresen auftreten.<sup>31</sup> Sie ist auch offenkundig deutlich weniger invasiv und belastend. Im Einklang mit der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015) halten wir die Einleitung einer LDL-Apherese-Behandlung ohne vorherige, „grundsätzlich über zwölf Monate dokumentierte“ Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer weder für genehmigungsfähig noch für <i>lege artis</i>. Spekulationen über die Größe der „Apherese-Population“ wie sie vom IQWiG in diesem Zusammenhang angestellt werden, sind nicht relevant.</p> <p>Schließlich macht die Konsistenz der Wirkung von Evolocumab auf LDL-Cholesterin in allen bisher veröffentlichten Studien einen Vergleich zwischen Evolocumab und LDL-Apherese genauso überflüssig wie es eine randomisierte Studie zum Vergleich der Mortalitätsreduktion von zwei</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verschiedenen Fallschirmen <sup>32</sup> ist, da die Datenlage zum klinischen Nutzen der LDL-Apherese in Anbetracht der vielen randomisierten Studien mit Evolocumab deutlich schlechter ist.</p> <p><b>2.4. Bedeutung von LDL-Cholesterin als Surrogat für kardiovaskuläre Endpunkte</b></p> <p>„Die Bewertung durch das IQWiG wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen“ (Dossierbewertung Evolocumab vom 11.12.2015). Hierbei wurde lediglich die Zeitspanne, mit der in den Studien LAPLACE-2 <sup>1</sup> und GAUSS-2 <sup>2</sup> die Veränderung des primären Endpunkts LDL-Cholesterin gegenüber den jeweiligen Vergleichstherapien untersucht wurde, nicht aber der Endpunkt selbst als ungeeignet angesehen. Aus der Nutzenbewertung könnte damit geschlossen werden, dass LDL-Cholesterin einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Damit erkennt das IQWiG zutreffend – wie bereits in der Nutzenbewertung von Lomitapid gemäß §35a SGB V vom 10. September 2015 – die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin nunmehr an.<sup>33</sup> Wie in unserer Stellungnahme vom 6. Oktober 2015 zur Nutzenbewertung von Lomitapid (gemäß §35a SGB V vom 10. September 2015) dargelegt wurde, begäbe sich das IQWiG auch mit allgemeinen Einwendungen gegen die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin in Widerspruch zum breiten internationalen Konsens von Experten, Fachgesellschaften und Behörden. Denn an der unmittelbaren, kausalen Beziehung zwischen der Konzentration des LDL-Cholesterins und dem künftigen Eintritt schwerer, auch letaler kardiovaskulärer Ereignisse bestehen keine begründbaren Zweifel.</p> <p>Wir zitieren aus unserer Stellungnahme vom 6. Oktober 2015:</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Die Amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) sowie dessen Center for Food Safety and Applied Nutrition sehen das LDL-Cholesterin als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse an <sup>34, 35</sup></p> <p><a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.htm</a></p> <p>Die den Standards des Institute of Medicine<sup>36</sup> folgende nordamerikanische „Leitlinie zur Absenkung kardiovaskulären Risikos durch Behandlung des Cholesterins <sup>37</sup> folgert hierzu: „These studies (...) establish a central, <u>causal</u> role of atherogenic cholesterol-containing lipoprotein particles, particularly LDL, in the genesis of coronary heart disease and atherosclerotic cardiovascular disease“.</p> <p>Die ursächliche Verbindung von LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen wird gestützt durch die Kohärenz von Befunden aus den folgenden unabhängigen Forschungsbereichen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>6) die Gesamtheit der experimentellen Untersuchungen zur molekularen und zellulären Pathogenese der Atherosklerose seit Rudolph Virchow im 19. Jahrhundert;<sup>38</sup></li><li>7) die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien;<sup>39-41</sup></li><li>8) die multipel nachgewiesenen Beziehungen zwischen monogenen (familiäre Hypercholesterinämie),<sup>42-45</sup> und polygenen (polygene Hypercholesterinämie)<sup>46, 47</sup> Effektoren des LDL-Cholesterins und künftigen kardiovaskulären Ereignissen;</li></ol>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>9) <i>die Ergebnisse von Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine)</i> <sup>48, 49</sup></p> <p>10) <i>und die Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen durch Maßnahmen, die nicht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beruhen.</i> <sup>40, 50</sup></p> <p><i>Einen überzeugenden Beweis für die ursächliche Rolle der LDL bei der Entstehung von Atherosklerose liefert die familiäre Hypercholesterinämie, eine angeborene Störung im Stoffwechsel der LDL. Bei den Betroffenen ist, zumeist aufgrund von Defekten des LDL-Rezeptors, der Abbau der LDL gestört und LDL-Cholesterin von Kindheit an deutlich erhöht. Es entwickelt sich auch dann frühzeitig eine Atherosklerose, wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen.</i> <sup>42-45</sup></p> <p><i>Bei unbehandelten Patienten mit der homozygoten Ausprägung der familiären Hypercholesterinämie treten die ersten kardiovaskulären Ereignisse in der ersten oder zweiten Lebensdekade auf. Todesfälle in der frühen Kindheit sind berichtet. Patienten mit besonders schweren Defekten des LDL-Rezeptors überleben unbehandelt selten das zweite Lebensjahrzehnt.</i> <sup>44, 51-54</sup></p> <p><i>Aktuelle Studien zu polygenen Effektoren des LDL-Cholesterins bestätigen dessen ursächlichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen auch für niedrigere Konzentrationen des LDL-Cholesterins; sie bedienen sich der Strategie der Mendelschen Randomisierung.</i> <sup>55, 56</sup> <i>Genetische Varianten, die die Konzentration des LDL-Cholesterins beeinflussen, korrelieren in erwartetem Ausmaß direkt mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.</i> <sup>46, 47, 57, 58</sup> <i>Genetisch bedingt niedriges LDL-Cholesterin (als Folge von Mutationen des Enzyms Proprotein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Serin Protease) ist andererseits mit einer im</i></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Vergleich zur der allgemeinen Bevölkerung deutlich niedrigeren Ereignisrate assoziiert.<sup>59</sup></i></p> <p><i>In Interventionsstudien geht die Senkung des LDL-Cholesterins mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern mit einer verminderten Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse einher.<sup>23, 24, 48, 60</sup> Die Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CCT) Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass die Absenkung des LDL-C um 1.0 mmol/L (etwa 39 mg/dL) zu einer Absenkung klinischer Endpunkte wie Gesamtmortalität (um 12 Prozent), Koronarmortalität (um 19 Prozent) und nicht-tödliche Herzinfarkte (um 22 Prozent) führt.<sup>48</sup> Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Höhe des Ausgangs-Cholesterins und der absoluten Absenkung des LDL-Cholesterins durch Aktivierung des LDL-Rezeptors mit der absoluten Zahl reduzierter kardiovaskulärer Ereignisse. Daher profitieren insbesondere Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie von einer LDL-Cholesterin-Senkung. Die klinischen Effekte der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Aktivierung des LDL-Rezeptors ohne Statine sind mit den Effekten der Statintherapie konsistent.<sup>40, 50, 61</sup> Eine aktuelle Meta-Analyse auf der Grundlage von 40.000 individuellen Datensätzen von Boekholdt et al.<sup>62</sup> ergänzt diese Befunde um die wichtige Beobachtung, dass die Korrelation zwischen Absenkung des LDL-Cholesterins und Risiko auch für Konzentrationen deutlich unter 70 mg/dl, dem derzeit akzeptierten niedrigsten Therapieziel, valide ist.</i></p> <p><i>Die vor einem Jahrzehnt vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen formulierte Aussage „Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren“<sup>33</sup> ist damit als wissenschaftlich überholt zu betrachten<sup>23</sup>.“</i></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegen die Annahme einer kausalen Rolle der LDL wird mitunter eingewendet, dass mit Hemmstoffen des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) in Endpunktstudien bislang keine Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse erzielt wurde, obwohl sie das LDL-Cholesterin absenkten. Die Entwicklung von Torcetrapib wurde 2006 eingestellt, nachdem in der Phase 3 Studie ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events) Torcetrapib einen signifikanten Anstieg sowohl der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität verursachte (offensichtlicher ein <i>off target effect</i> durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems).<sup>63</sup> Die Endpunktstudie Dal-OUTCOMES (600 mg Dalcetrapib versus Placebo bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom) wurde im Mai 2012 vorzeitig beendet,<sup>64</sup> weil keine Aussicht mehr bestand, das Studienziel bis zum planmäßigen Ende der Studie zu erreichen. Eine Endpunktstudie mit Evacetrapib <sup>65</sup> wurde inzwischen ebenfalls beendet (<a href="https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936130">https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936130</a>), da offenbar keine Aussicht bestand, eine Endpunktreduktion nachzuweisen. Die Studie REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects Anacetrapib through Lipid modification) mit Anacetrapib wird aktuell weitergeführt (<a href="http://www.ctsu.ox.ac.uk/reveal/">http://www.ctsu.ox.ac.uk/reveal/</a>).</p> <p>Diese Befunde sind keineswegs überraschend. Denn wir und andere haben bereits früh aufgrund epidemiologischer Forschung grundsätzliche Zweifel an der CETP-Hemmung als therapeutische Strategie angemeldet.<sup>66-69</sup></p> <p>CETP hat die Aufgabe, Cholesterinester von HDL auf LDL (und VLDL) zu übertragen. Die Hemmung dieses Transfers lässt HDL-Cholesterin ansteigen und erst sekundär LDL-Cholesterin absinken. Das Gesamtcholesterin, und damit die Cholesterinbilanz des Körpers, wird kaum verändert, es kommt lediglich zu einer Verschiebung von Cholesterin aus</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den LDL in die HDL, die entgegen früherer, weit verbreiteter Annahmen vor allem bei Hochrisikopatienten keine protektive Wirkung besitzen.<sup>70-72</sup> Insofern bestehen prinzipielle Unterschiede zwischen der CETP-Hemmung und der Wirkweise von Statinen und der PCSK9-Hemmung, die beide eine negative Cholesterinbilanz des Organismus herbeiführen.</p> <p>Der Wirkmechanismus der PCSK9-Inhibitoren ist die Steigerung des durch den LDL-Rezeptor vermittelten Abbaus von ApoB-haltigen Lipoproteinen (in erster Linie LDL-Cholesterin) aus dem Plasma. Der entscheidende Schritt dieses Mechanismus, die gesteigerte Expression der LDL-Rezeptoren an der Zellmembran der Hepatozyten, ist identisch mit der Cholesterin-senkenden Wirkweise der Statine. Für die Statin-vermittelte Steigerung der LDL-Rezeptor-Expression mit nachfolgender <i>clearance</i> von Apo-B ist die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zweifelsfrei bewiesen.</p> <p><b>2.5. Fazit</b></p> <p>Angesichts der obigen Ausführungen schließen wir uns der Nutzenbewertung von Evolocumab durch das IQWiG nicht an. Eine klinische Wirkung von PCSK9-Antikörpern auf kardiovaskuläre Endpunkte ist aufgrund der effizienten und nachhaltigen Senkung des LDL-Cholesterins sehr wahrscheinlich. <i>Post hoc</i>-Auswertungen der OSLER-Studien (Evolocumab) und der ODYSSEY LONG TERM-Studie (Alirocumab) untermauern diese Annahme, da in diesen Studien die Behandlung mit entweder Evolocumab oder Alirocumab in Kombination mit einer Standardtherapie die kardiovaskuläre Mortalität (gegenüber der Standardtherapie) weiter absenkte.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir halten es daher für ethisch nicht vertretbar, Patienten mit allerhöchstem LDL-bezogenem, kardiovaskulärem Risiko bis zur Verfügbarkeit der Ergebnisse der FOURIER-Studie eine Behandlung mit Evolocumab vorzuenthalten. Allerdings schlagen wir aufgrund der hohen Kosten der Behandlung und der noch laufenden Endpunktstudien vor, Evolocumab vorläufig nur bei selektionierten Patienten mit besonders hohem Risiko einzusetzen. Im Folgenden unterbreiten wir einen konservativen, vorläufigen Vorschlag für die Anwendung von Evolocumab.</p> <p><b>2.6. Expertenvorschlag für die Anwendung von Evolocumab bis zum Vorliegen der randomisierten, kontrollierten Langzeitinterventionsstudie FOURIER</b></p> <p>Vor der Anwendung von PCSK9-Inhibitoren müssen nach unserer Ansicht zunächst alle Lebensstilmaßnahmen ausgeschöpft werden. Weiterhin müssen aus unserer Sicht Statine in der maximal vertragenen Dosierung gegeben worden sein; die Einnahmetreue muss sichergestellt sein. Die Ermittlung der maximal verträglichen Dosierung von Statinen erfordert Zeit und ein strukturiertes Vorgehen wie von Laufs und Kollegen<sup>73</sup> dargestellt wurde. Weiterhin sollte mit Ezetimib und in Einzelfällen zusätzlich auch mit Anionenaustauschern kombiniert worden sein. Das LDL-Cholesterin sollte unter der so etablierten Erhaltungstherapie deutlich und reproduzierbar über dem individuell zu erreichenden Therapieziel liegen (zum Beispiel 130 mg/dl bei Ziel 70 mg/dl, 160 mg/dl bei Ziel 100 mg/dl). Weil die Bestimmung des LDL-Cholesterins analytischer und prä-analytischer Variabilität unterliegt, sollte sie wenigstens einmal wiederholt worden sein.</p> <p>Bei Patienten mit <b>familiärer Hypercholesterinämie</b> (definiert bei Klose und Kollegen<sup>45</sup>) ohne kardiovaskuläres Ereignis ist das Therapieziel ein</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>LDL-Cholesterin von 100 mg/dl. PCSK9-Anikörper sollten nach unserer aktuellen Expertenmeinung bei einem LDL-Cholesterin von 160 mg/dl und höher in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten/innen in der „<b>Sekundärprävention</b>“ (zum Beispiel manifeste KHK) schlagen wir eine Behandlung vor, wenn das LDL-Cholesterin unter dokumentierter, <b>maximal tolerierter konventioneller lipidsenkender Pharmakotherapie 130 mg/dl und mehr beträgt und mindestens zwei der folgenden Bedingungen</b> vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• familiäre Hypercholesterinämie<sup>45</sup></li><li>• früherer Herzinfarkt, klinische Progression einer Koronarkrankheit, Atherosklerose weiterer Gefäßregionen,</li><li>• Diabetes mellitus,</li><li>• eingeschränkte Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>)</li><li>• Herzinsuffizienz vor allem ischämischer Ursache in den Stadien NYHA III und NYHA IV.</li></ul> <p>Dieser Vorschlag wird untermauert durch eine Auswertung der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)-Studie. Tabelle 2 zeigt anhand der LURIC-Daten, dass das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Todesfälle bei <b>Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung</b> von prognostisch relevanten Komorbiditäten abhängt. Es entspricht dem Risiko altersentsprechender Personen ohne angiographisch nachweisbare koronare Stenosen; wenn solche Komorbiditäten fehlen, nimmt aber parallel zu deren Anzahl zu.</p>	

**Tabelle 2.**

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei 2 272 klinisch stabilen Teilnehmern der LURIC-Studie ohne und mit angiografisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit.

Gesamtmortalität			
	N	N (%)	HR (95 % KI)
Keine KHK	732	121 (16.5)	1.0
KHK + 0	331	50 (14.6)	0,884 (0,64-1.23)
KHK + 1	626	184 (29.4)	1.89 (1.51-2,38)
KHK + 2	400	189 (47.2)	3.52 (2.80-4.20)
KHK + 3	150	94 (62.7)	5.49 (4.19-7.20)
KHK + 4	33	27 (81.8)	9.98 (6.57-15.17)
Kardiovaskuläre Mortalität			
	N	N (%)	HR (95 % KI)
Keine KHK	732	69 (9.4)	1.0
KHK + 0	330	25 (7,3)	0.77 (0.49-1.29)
KHK + 1	622	116 (18.6)	2.09 (1.55-2.82)
KHK + 2	398	129 (32.4)	4.17 (3.11-5.58)
KHK + 3	146	63 (41.1)	6.07 (4,298.58)
KHK + 4	31	21 (67,7)	13.47 (8.25-21.99)

Die **Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)-Studie** ist eine laufende prospektive Studie mit mehr als 3300 Personen kaukasischer Abstammung, bei denen die Herz-Kreislauf- und metabolischen Phänotypen unter Verwendung standardisierter klinischer und biochemischer Kriterien dokumentiert wurden.<sup>74</sup> In die Studie wurden zwischen 1997 und 2001 am Herzzentrum Ludwigshafen Patienten aufgenommen, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden etwa 10 Jahre nachbeobachtet. In diese

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswertung wurden 2 272 klinisch stabile Patienten ohne (n = 732) und mit angiografisch nachgewiesener koronare Herzkrankheit (n = 1 540) eingeschlossen. Für alle Teilnehmer waren Informationen zum Vitalstatus verfügbar. Der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität schloss ein: plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt mit letalem Ausgang, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Tod im Zusammenhang mit Revaskularisierung, Schlaganfall mit Todesfolge, andere Todesfälle aufgrund einer koronaren Herzerkrankung. Für 13 verstorbene Studienteilnehmer war die Todesursache nicht bekannt, sie wurden aus der Analyse der kardiovaskulären Mortalität ausgeschlossen. Eine koronare Herzkrankheit wurde diagnostiziert, wenn wenigstens eine Stenose mit einer Lumeneinengung von 20 Prozent und mehr vorlag.</p> <p>KHK+0: keine, KHK+1 bis KHK+4: eine bis vier der folgenden Komorbiditäten: familiäre Hypercholesterinämie, früherer Herzinfarkt, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>), Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und NYHA IV.</p> <p>Dieser vorläufige, konservative Allokations- und Stratifizierungsansatz ist klinisch <b>einfach anwendbar</b>; er ist als grobe Richtschnur zu verstehen und in der Praxis im Rahmen der Zulassung des jeweiligen PCSK9-Antikörpers den klinischen Umständen anzupassen.</p> <p>Bei Anwendung der von uns vorgeschlagenen Kriterien kommen für die Einleitung einer Behandlung 0,7 Prozent aller Koronarkranken für die Gabe von Evolocumab zusätzlich zu konventionellen Lipidsenkern in Frage (Tabelle 3). Unter der Annahme einer Prävalenzrate von 6 Millionen Koronarpatienten <sup>75</sup> wären dies in Deutschland 42.000 Patienten. Eine Neubewertung dieses Vorschlags wird in jedem Fall im Licht der bereits für Mitte 2016 erwarteten Resultate der FOURIER-Studie erforderlich sein.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
<p><b>Tabelle 3.</b> Verteilung von LDL-Cholesterin (in %) bei 1 540 klinisch stabilen Patienten der LURIC-Studie mit koronarer Herzkrankheit und unterschiedlichen Komorbiditäten.</p> <table border="1" data-bbox="174 550 817 877"> <thead> <tr> <th>LDL-C (mg/dl)</th> <th>&lt; 70</th> <th>70-100</th> <th>100-130</th> <th>&gt;130</th> </tr> <tr> <th>LDL-C (mmol/l)</th> <th>&lt;1,81</th> <th>1,81-2,59</th> <th>2,59-3,37</th> <th>&gt;3,37</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine KHK</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>KHK + 0</td> <td>10,2</td> <td>9,1</td> <td>2,3</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>KHK + 1</td> <td>21,7</td> <td>15,2</td> <td>3,7</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>KHK + 2</td> <td>13,9</td> <td>8,6</td> <td>1,9</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>KHK + 3</td> <td>5,2</td> <td>2,8</td> <td>1,0</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>KHK + 4</td> <td>1,5</td> <td>0,3</td> <td>0,1</td> <td>0,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Einträge sind jeweils prozentuale Anteile am gesamten Kollektiv. Bei der Aufnahme in die Studie wurde LDL-Cholesterin mittels <math>\beta</math>-Quantifizierung gemessen. Bei Patienten, die bereits Statine einnahmen, wurde das LDL-Cholesterin vor Behandlung unter Berücksichtigung des jeweiligen Statins und seiner Dosierung geschätzt.<sup>76</sup> Alle so erhaltenen LDL-Cholesterin-Konzentrationen wurden um 50 Prozent vermindert, um den Effekt der konventionellen Lipidtherapie zu simulieren. Grau unterlegt: Anteile von Patienten mit zwei und mehr Komorbiditäten (familiäre Hypercholesterinämie, früherer Herzinfarkt, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und NYHA IV), bei denen nach Ausschöpfung der konventionellen Lipidtherapie ein LDL-Cholesterin von mehr als 130 mg/dl zu erwarten ist.</p> <p>Auch den Beginn einer <b>LDL-Apherese</b> halten wir medizinisch und aufgrund des Wortlauts der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des Gemeinsamen</p>	LDL-C (mg/dl)	< 70	70-100	100-130	>130	LDL-C (mmol/l)	<1,81	1,81-2,59	2,59-3,37	>3,37	Keine KHK					KHK + 0	10,2	9,1	2,3	0,5	KHK + 1	21,7	15,2	3,7	1,2	KHK + 2	13,9	8,6	1,9	0,5	KHK + 3	5,2	2,8	1,0	0,2	KHK + 4	1,5	0,3	0,1	0,0				
LDL-C (mg/dl)	< 70	70-100	100-130	>130																																								
LDL-C (mmol/l)	<1,81	1,81-2,59	2,59-3,37	>3,37																																								
Keine KHK																																												
KHK + 0	10,2	9,1	2,3	0,5																																								
KHK + 1	21,7	15,2	3,7	1,2																																								
KHK + 2	13,9	8,6	1,9	0,5																																								
KHK + 3	5,2	2,8	1,0	0,2																																								
KHK + 4	1,5	0,3	0,1	0,0																																								

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bundesausschusses mit Stand vom 16. Mai 2015 nur noch dann für gerechtfertigt, wenn zuvor wenigstens zwölf Monate lang mit Diät, oralen Lipidsenkern und Antikörpern gegen PCSK9 behandelt wurde:</p> <p><i>„LDL-Apheresen ... können nur durchgeführt werden 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.“</i></p> <p>Eine gut begründbare Ausnahme ist die homozygote familiäre Hypercholesterinämie, bei der die Apherese begonnen werden kann, ohne dass zuvor andere Behandlungen versucht wurden („Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015).</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:	

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

## Literaturverzeichnis

1. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1870-1882
2. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:2541-2548
3. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 - full report. *Journal of Clinical Lipidology* 2015;9:129-169
4. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, La Forge R, Daniels SR, Wilson DP, Morris PB, Wild RA, Grundy SM, Daviglius M, Ferdinand KC, Vijayaraghavan K, Deedwania PC, Aberg JA, Liao KP, McKenney JM, Ross JL, Braun LT, Ito MK, Bays HE, Brown WV. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2 - executive summary. *Journal of Clinical Lipidology* 2015;9:S1-S122 e121
5. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics* 2003;34:154-156
6. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB, Jr., Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: A network meta-analysis. *European Heart Journal* 2015; im Druck
7. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circulation Research* 2014;114:1022-1036
8. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, Crispino CP, Smirnakis KV, Emery MG, Colbert A, Gibbs JP, Retter MW, Cooke BP, Uy ST, Matson M, Stein EA. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:1888-1898
9. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, Wasserman SM. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995-2006
10. Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:430-433

11. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497-2506
12. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-2417
13. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014;129:234-243
14. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, Teramoto T. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk--primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circulation Journal* 2014;78:1073-1082
15. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillistol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *New England Journal of Medicine* 2014;370:1809-1819
16. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Bays H. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: The MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:2531-2540
17. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Wasserman SM, Gaudet D. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-340
18. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-350
19. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A phase 3 study of evolocumab (AMG 145) in statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk. *The American Journal of Cardiology* 2016;117:40-47
20. Bruckert E, Blaha V, Stein EA, Raal FJ, Kurtz CE, Honarpour N, Xu F, Gibbs J, Wasserman SM, Scott R, Couture P. Trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSSIG): efficacy and safety in patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis. *Circulation* 2014;130:A17016
21. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1489-1499
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of*

*Medicine* 2015;372:1500-1509

23. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: A meta-analysis. *Clinical Research in Cardiology* 2006;95:393-404
24. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CfMPfHU. Assessment report repatha. International non-proprietary name: Evolocumab. *EMA/CHMP/222019/2015*, 21 May 2015
26. European Medicines Agency. Guideline on lipid lowering agents. *EMA/CPMP/3020/2003*, London, 18 November 2010
27. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. *EMA/CHMP/748108/2013*, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 19 December 2013
28. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *American Heart Journal* 2015;169:906-915.e13
29. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100:3140-3148
30. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, Sweeney K, Kaila N, Vincent J, Bays H. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology* 2015;115:1212-1221
31. Medical Advisory Secretariat. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2007;7:1-101
32. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-1461
33. Anonymus. Benefit evaluation of statins with special consideration of atorvastatin. Version 1.0 as released by 15 August 2005. *Institute for Quality Assurance and Cost-Effectiveness in Healthcare*. <http://www.iqwig.de>. 2005
34. Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM. Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. *Nutrition Reviews* 2008;66:76-81
35. Mitka M. Amid lingering questions, FDA reprieves LDL cholesterol-lowering medication. *JAMA* 2009;301:813-815
36. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (Hrsg.), Washington, DC, National Academies Press 2011.
37. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College

- of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
38. Virchow R. Der atheromatöse Prozess der Arterien. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1856;52:825-827
  39. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Annals of Internal Medicine* 1971;74:1-12
  40. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ* 1994;308:367-373
  41. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-1839
  42. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47
  43. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, 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. *European Heart Journal* 2013;34:3478-3490a
  44. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Aversa M, Boileau C, Boren J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ, European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 2014;35:2146-2157
  45. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: Developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014;111:523-529
  46. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E,

- Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-580
47. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Konig I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 2014;371:2072-2082
  48. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
  49. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405
  50. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2387-2397
  51. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, Araujo L, Vohra Y, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology* 2008;102:1438-1443
  52. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, Geiger H. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Pediatrics* 2011;158:167
  53. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-2207
  54. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2012;379:1330
  55. Davey Smith G, Ebrahim S. Mendelian randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology*. 2003;32:1-22
  56. Little J, Khoury MJ. Mendelian randomisation: a new spin or real progress? *Lancet* 2003;362:930-931
  57. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a mendelian

- randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:2631-2639
58. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: A 2 x 2 factorial mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65:1552-1561
  59. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low ldl, and protection against coronary heart disease. *New England Journal Medicine* 2006;354:1264-1272
  60. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423
  61. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, Pearce MB, Yellin AE, Edmiston WA, Smink RD, Jr., Sawin HS, Jr, Campos CT, Hansen BJ, Tuna N, Karnegis JN, Sanmarco ME, Amplatz K, Castaneda-Zuniga WR, Hunter DW, Bissett JK, Weber FJ, Stevenson JW, Leon AS, Chalmers TC, and the POSCH Group. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *New England Journal of Medicine* 1990;323:946-955
  62. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:485-494
  63. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New England Journal of Medicine* 2007;357:2109-2122
  64. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2012;367:2089-2099
  65. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, Krueger KA, Wang MD, Shao M, Hu B, McErlean E, Nissen SE. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:2099-2109
  66. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P, Tancevski I, Duwensee K, Demetz E, Sandhofer A, Boehm BO, Winkelmann BR, Patsch JR, März W. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2010;121:366-374
  67. Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BH, de Jong PE, Zuurman MW, van der Steege G, van Tol A, Dullaart RP. An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:3382-3388
  68. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Steffensen R, Nordestgaard BG. Common cholesteryl ester transfer protein mutations, decreased HDL cholesterol, and possible decreased risk of ischemic heart disease: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2000;102:2197-2203

69. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, Zachariah JP, Kaur G, D'Agostino RB, Ordovas JM. Association of circulating cholesteryl ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community. *Circulation* 2009;120:2414-2420
70. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horvath T, Doerries C, Heinemann M, Flemmer S, Markowski A, Manes C, Bahr MJ, Haller H, von Eckardstein A, Drexler H, Landmesser U. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010;121:110-122
71. Besler C, Heinrich K, Rohrer L, Doerries C, Riwanto M, Shih DM, Chroni A, Yonekawa K, Stein S, Schaefer N, Mueller M, Akhmedov A, Daniil G, Manes C, Templin C, Wyss C, Maier W, Tanner FC, Matter CM, Corti R, Furlong C, Lusis AJ, von Eckardstein A, Fogelman AM, Luscher TF, Landmesser U. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical Investigation* 2011;121:2693-2708
72. Silbernagel G, Schottker B, Appelbaum S, Scharnagl H, Kleber ME, Grammer TB, Ritsch A, Mons U, Holleczeck B, Goliash G, Niessner A, Boehm BO, Schnabel RB, Brenner H, Blankenberg S, Landmesser U, März W. High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *European Heart Journal* 2013;34:3563-3571
73. Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, März W. Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015;112:748-755
74. Winkelmann BR, März W, Boehm BO, Zotz R, Hager J, Hellstern P, Senges J. Rationale and design of the LURIC study--a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001;2:S1-73
75. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013;56:650-655
76. Walma EP, Wiersma TJ. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts und Wetenschap* 2006;49:202-204

## 5.7 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	05. Januar 2016
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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)
I.19	<p><u>2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten</u></p> <p>Das IQWiG hat keine relevante Studie zur Bewertung von Evolocumab eingeschlossen und kommentiert demzufolge die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht.</p> <p>Aus der Nutzenbewertung zu Lomitapid ist beispielsweise bekannt, dass das IQWiG die Senkung des LDL-C-Wertes für nicht „per se patientenrelevant“ erachtet.</p> <p>Aus diesem Grund möchte der BPI zu diesem wichtigen Punkt Stellung nehmen, damit eine adäquate Berücksichtigung im vorliegenden Bewertungsverfahren sichergestellt ist.</p> <p>Die positive Beziehung zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt. Studien zur Pathophysiologie, epidemiologische Studien, genetische Studien sowie zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien belegen diesen Zusammenhang.</p> <p>Der BPI möchte im Folgenden vertiefend zu einem spezifischen sozialrechtlichen Aspekt auf der Basis einer Stellungnahme von RA Claus Burgardt, Kanzlei Sträter Rechtsanwälte, Stellung nehmen (Anlage).</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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>Für die Nutzenbewertung spielen die Endpunkte, anhand derer ein Zusatznutzen festgestellt werden soll, eine wichtige Rolle. In der Praxis wird u. a. um die Berücksichtigung von Surrogatparameter-Studien gestritten. In Fachveranstaltungen wird die Bedeutung des BSG-Urteils vom 01.03.2011 (B 1 KR 10/10 R) für diese Frage diskutiert und insbesondere erörtert, ob dieses Urteil eine Bindungswirkung für das Nutzenbewertungsverfahren hat.</p> <p><b>Rechtliche Würdigung</b></p> <p>Nachfolgend soll zunächst kurz das BSG-Urteil dargestellt werden und in einem zweiten Schritt die Übertragbarkeit des Urteils durch das Nutzenbewertungsverfahren erörtert werden.</p> <p><b>1. Das Urteil des BSG vom 01.03.2011 (B 1 KR 10/10 R)</b></p> <p>Das BSG-Verfahren hatte die rechtliche Überprüfung eines Arzneimittelfestbetrages i. S. d. § 35 SGB V zum Gegenstand. In dem Verfahren ging es um die Einbeziehung von Atorvastatin in die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer“. Pfizer hatte sich in dem Verfahren unter anderem darauf berufen, dass Atorvastatin im Vergleich zu anderen Statinen eine therapeutische Verbesserung i. S. d. § 35 Abs. 1 b SGB V darstellt. Erforderlich hierfür ist, dass Atorvastatin einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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>Arzneimittel aus der Gruppe der Statine hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig zumindest für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche vorzuziehen ist (§ 35 Abs. 1 b Satz 1 SGB V). Vorrangig sind dabei klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen (§ 35 Abs. 1 b Satz 5 SGB V). Das BSG verlangte in seinem Urteil hierfür den Nachweis der erfolgreichen therapeutischen Verbesserung in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. In jedem Fall müssten die Studien das Kriterium erfüllen, mit dem Primärziel des Erreichens patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt worden zu sein. Studien, die als Primärziel bloße Surrogatparameter formuliert haben, kämen dagegen zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung nicht in Betracht (vgl. BSG, a. a. O. - juris, Rd-Nr. 62).</p> <p>Für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung im Rahmen des Festbetrages sollen also Surrogatparameter-Studien grundsätzlich ausscheiden.</p> <p>Vordergründig hat das BSG-Urteil keine Bedeutung für die Nutzenbewertung. Beiläufig führt das BSG aber aus, dass der durch § 35 Abs. 1 b Satz 1 SGB V für die Ausnahme vom Festbetrag geforderte „höhere Nutzen“ dem „Zusatznutzen“ i. S. d. § 35 b Abs. 1 Satz 3</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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>SGB V in der damaligen Fassung entspräche; im weiteren Fortgang führt das BSG aus, dass gleiches für den „medizinischen Zusatznutzen“ i. S. d. AMNOG-Verfahrens gelte (BSG, a. a. O. - juris, Rd-Nr. 60). Aus dieser Gleichsetzung zwischen „therapeutischer Verbesserung“ i. S. d. § 35 Abs. 1 b SGB V und dem „Zusatznutzen“ i. S. d. § 35 a SGB V könnte man daher auf Basis des BSG-Urteils zur Auffassung gelangen, dass beim Nutzenbewertungsverfahren keine Surrogatparameter-Studien Berücksichtigung finden können.</p> <p><b>2. Übertragbarkeit des BSG-Urteils auf das Nutzenbewertungsverfahren</b></p> <p>Die Auffassung des BSG zur Gleichsetzung von therapeutischer Verbesserung und Zusatznutzen trifft jedoch nicht zu und widerspricht den gesetzlichen Vorgaben. Das BSG verweist zum Beleg seiner Auffassung auf die Gesetzesmaterialien zum AMNOG, nämlich BT-Drs. 17/2413, S. 21. Dort heißt es wörtlich:</p> <p>„Für Arzneimittel mit Wirkstoffen, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, gelten für den Nachweis des Zusatznutzens die Anforderungen für den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1 b Satz 1 bis 5. Demzufolge ist der Nachweis insbesondere durch Endpunktstudien zu</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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>erbringen. Arzneimittel, die eine therapeutische Verbesserung darstellen, bleiben wie bisher festbetragsfrei.“</p> <p>Das BSG hat nicht erkannt, dass die Bezugnahme des Gesetzgebers auf die Grundsätze des § 35 Abs. 1 b SGB V ausschließlich für solche Arzneimittel gilt, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind. Dies entspricht der Vorgabe in § 35 a Abs. 1 Satz 4 SGB V, der explizit nur für Arzneimittel, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, die Anwendung der Bewertungskriterien des § 35 Abs. 1 b SGB V vorsieht. Besteht jedoch keine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit mit Festbetragsarzneimitteln, vollzieht sich die Nutzenbewertung hingegen nach den Grundsätzen des § 35 a Abs. 3 SGB V i. V. m. der AM-NutzenV. Diese Unterscheidung ergibt sich ebenfalls aus der AM-NutzenV: § 5 Abs. 2 AM-NutzenV regelt die Arzneimittel, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, und § 5 Abs. 3 AM-NutzenV regelt die Nutzenbewertung für alle übrigen Arzneimittel.</p> <p>Die Unterschiede zwischen § 35 Abs. 1 b SGB V und § 35 a Abs. 3 SGB V sind durchaus erheblich. So genügt für den Nachweis der therapeutischen Verbesserung i. S. d. § 35 Abs. 1 b SGB V nur der Beleg einer Verbesserung, während im Nutzenbewertungsverfahren Hinweise und Anhaltspunkte genügen (vgl. § 5 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV, § 18 Abs. 1 Satz 1 VerfO). Ein weiterer wesentlicher Unterschied besteht darin, dass nach § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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>nicht zwangsläufig Endpunktstudien vorgelegt werden müssen. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt nämlich die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens (vgl. auch § 5 Abs. 3 Satz 3 VerfO). Entgegen der Annahme des BSG sind daher die therapeutische Verbesserung i. S. d. § 35 Abs. 1 b SGB V und der Zusatznutzen i. S. d. § 35 a SGB V keineswegs deckungsgleich, sondern es bestehen erhebliche Unterschiede. Deshalb kann aus dem BSG-Urteil nichts zu der Frage hergeleitet werden, unter welchen Voraussetzungen Surrogatparameter-Studien im Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung heranzuziehen sind.</p> <p><b>3. Der Umgang mit Surrogatparametern im Nutzenbewertungsverfahren</b></p> <p>Kann somit die Ablehnung von Surrogatparameter-Studien nicht mit der Gleichsetzung des Zusatznutzens mit der therapeutischen Verbesserung und damit auch nicht mit dem BSG-Urteil vom 01.03.2011 begründet werden, sind vielmehr die besonderen Kriterien zugrunde zu legen, die für das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 a Abs. 3 SGB V gelten. Mit der Nutzenbewertung soll insbesondere der medizinische Zusatznutzen im Verhältnis zu einer durch den G-BA festzusetzenden zweckmäßigen Vergleichstherapie ermittelt werden.</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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>Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV wird der Nutzen definiert als der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere (also nicht nur) hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen und einer Verbesserung der Lebensqualität. Nach § 7 Abs. 2 Satz 4 AM-NutzenV ist Maßstab für die Beurteilung der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse. Für die Bestimmung des Zusatznutzens sieht § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV vor, dass der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt wird als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Nach § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV erfolgt die Bewertung jedoch auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz, wenn zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV können daher Surrogatparameter-Studien eine ausreichende Grundlage für die Feststellung eines Zusatznutzens sein. Dies akzeptiert selbst das IQWiG mit seiner strengen Methodik und berücksichtigt Surrogatparameter-Studien, wenn es sich um valide Surrogatparameter handelt. Bei der Frage, ob ein Surrogatparameter hinreichend valide ist, sind auch die Kriterien heranzuziehen, die für das arzneimittelrechtliche Zulassungsverfahren gelten. Nach § 5 Abs. 3 Satz 2 AM-NutzenV sind Basis für die Bewertung des Zusatznutzens insbesondere die arzneimittelrechtliche Zulassung und es sind nach § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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>legen. Nach § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV darf zudem die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen. Wenn daher im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung Surrogatparameter als Beweis für den hinreichenden Nutzen eines Arzneimittels im Rahmen der erforderlichen Risiko-Nutzen-Abwägung angesehen werden, kann danach die Berücksichtigung solcher Surrogatparameter für das Nutzenbewertungsverfahren nicht pauschal verneint werden.</p> <p><b>Ergebnis</b></p> <p>Die Berücksichtigung von Surrogatparameter-Studien ist im Nutzenbewertungsverfahren nicht ausgeschlossen. Gegenteiliges lässt sich auch nicht dem BSG-Urteil vom 01.03.2011 entnehmen. Für Arzneimittel, die nicht pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, widerspricht die Heranziehung der Kriterien des § 35 Abs. 1 b SGB V vielmehr Recht und Gesetz, an die auch die Gerichte gebunden sind. Vielmehr ergeben sich die maßgeblichen Kriterien aus § 35 a Abs. 3 SGB V i. V. m. § 5 Abs. 3 AM-NutzenV. Darin ist die Berücksichtigung von Surrogatparameter-Studien keineswegs ausgeschlossen.</p>	<p>Auf Basis der vorgelegten Daten konnte für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen von Evolocumab festgestellt werden. Dessen unbenommen, handelt es sich bei LDL-C-Werten um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird.</p>

## **Literaturverzeichnis**

C. Burgardt, Stellungnahme zu Surrogatparametern in der Nutzenbewertung vom 4. Januar 2016

## 5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.01.2016
Stellungnahme zu	Evolocumab (Repatha®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Evolocumab (Repatha®) von Amgen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Evolocumab (Repatha®) wird angewendet zur (1) Behandlung primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie sowie (2) homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Innerhalb dieser Anwendungsgebiete unterteilt das IQWiG seine Bewertung in weitere Fragestellungen, die sich maßgeblich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben.</p> <p>Im Anwendungsgebiet 1 sieht das IQWiG für alle drei Teilpopulationen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Dazu gehören: (1a) Patienten, für die Statine infrage kommen, (1b) Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt sowie (1c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind als Ultima Ratio bei therapieresistenten Verläufen.</p> <p>Auch im Anwendungsgebiet 2 wird für alle Teilpopulationen kein Zusatznutzen attestiert. Es handelt sich dabei um: (2a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, (2b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese Behandlung erhalten sowie (2c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apherese Behandlung erhalten.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG habe der Hersteller für keine der insgesamt sechs Fragestellungen geeignete Daten vorgelegt. Dies begründet das IQWiG u.a. damit, dass die Dauer der eingereichten Studien zu kurz sei.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent</b></p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier insb. hinsichtlich der Aufteilung des Anwendungsgebietes und der jeweils aufgeführten/intendierten therapeutischen Optionen) nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung 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.“</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Um die Entscheidung des G-BA 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><b>Definition der Mindeststudiendauer sowie die EMA-Verweise sind nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Für alle Fragestellungen innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung definiert das IQWiG eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr. Aus diesem Grund werden alle zur Zusatznutzenbewertung eingereichten randomisierten, aktiv kontrollierten Studien (LAPLACE-2, GAUSS-2) vom IQWiG ausgeschlossen. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht angemessen, da dadurch Studien der höchsten Evidenzstufe nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Bei der Festlegung der Mindeststudiendauer verweist das Institut auf die aktuellen Vorgaben der EMA: „<i>Auch die aktuellen Guidelines der European Medicines Agency (EMA) zur klinischen Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen empfehlen für Medikamente mit unbekanntem Wirkmechanismus eine Studiendauer von 12 Monaten [4].</i>“</p> <p>Dieser Interpretation der EMA-Vorgaben kann nicht gefolgt werden. Gemäß der vom IQWiG zitierten Quelle ([4] S. 9) lautet die Empfehlung korrekterweise:</p> <p><i>„Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and</i></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mehrere Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen vor.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response.“</i></p> <p>Die Auslegung des IQWiG erscheint daher selektiv und irreführend, denn hierbei ist nur von einer Mindeststudiendauer von 3 Monaten die Rede (für bekannte Wirkmechanismen). Für andere Wirkmechanismen wird <u>vorzugsweise</u> eine <u>bis zu</u> 12-monatige Dauer empfohlen, in Abhängigkeit von Dosistitration und der Zeit bis zur Erreichung des maximalen Ansprechens.</p> <p>Dies schließt nach Auffassung des vfa nicht aus, dass auch kürzere Studiendauern als 12 Monate bewertungsrelevant sein können. Auch Studiendauern unter 12 Monaten wären demnach unter bestimmten Bedingungen ausreichend, um aussagekräftige Ergebnisse zu zulassungstragenden Endpunkten zu liefern. Für das vorliegende Verfahren scheint es demnach dringend erforderlich, dass der G-BA eine weiterführende Bewertung der vom IQWiG ausgeschlossenen Studien vornimmt, insb. zu LDL-Senkung oder unerwünschten Ereignissen.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

**5.9 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**

Datum	04. Januar 2016
Stellungnahme zu	Evolocumab - Vorgangsnummer 2015-09-15-D-181
Stellungnahme von	<u>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</u> <u>Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen</u> <u>und</u> <u>ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)</u> <u>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</u> <u>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung</u> <u>(DGK)</u>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1 Einleitung</b></p> <p>Ziel der medikamentösen Lipid-senkenden Therapie ist die Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere des Herzinfarktes und des fatalen Ereignisses aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Dyslipidämie stellt einen der wesentlichen Risikofaktoren dar, der kausal zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse beeinflusst [1, 2]. Die Senkung der LDL-Cholesterin (LDL-C) Konzentration geht unmittelbar mit einer Senkung der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit sowie einer reduzierten Ereignisrate von Herzinfarkten einher [3].</p> <p>Die Inhibierung des Enzymes PCSK9 stellt einen innovativen, neuen Ansatz dar, um die LDL-C Konzentration zu senken. Der Wirkmechanismus ist bekannt [4, 5]. Durch die Inhibition des PCSK-9 Substrats wird eine Steigerung der Expression von LDL-Rezeptoren auf der Leberzelle ermöglicht. Dies hat die direkte Folge, dass ein vermehrter Export von Lipoproteinen (vor allem LDL-C) aus dem Blut in die Leber erfolgt. Auch Statine senken die LDL-C Serumkonzentration durch Hochregulation des LDL-Rezeptors an der Leberzelle und vermehrte Aufnahme von LDL-C aus dem Blut; dieser Mechanismus der LDL-Senkung durch Statine ist sicher und wirksam.</p> <p>Nachdem im Jahre 2002 erstmals der molekulare Mechanismus dieses Wirkprinzips entschlüsselt und PCSK-9 als Therapieziel wahrgenommen worden ist [6], steht nun dank der Entwicklung der PCSK-9 Antikörper eine neue und innovative Therapieoption zur zuverlässigen Senkung von LDL-C zur Verfügung. Die derzeitigen Vertreter dieser Therapieklasse sind Evolocumab („<i>first in class</i>“, <i>Amgen</i>) und Alirocumab (<i>Sanofi</i>),</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weitere Peptid (Bococizumab; <i>Pfizer</i> ) und nicht Peptid-basierte (ALN-PCSSc; <i>Alynlam</i> ) PCSK-9 Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung.	
<p><b>2 Stand des Wissens</b></p> <p>Die Zulassung für Evolocumab ist in Deutschland für Erwachsene erfolgt mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zur diätetischen Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) in Kombination mit einem Statin - oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien - bei PatientInnen, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C Ziele nicht erreichen (<i>Anwendungsgebiet A</i>);</li> <li>(2) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei PatientInnen mit Statinintoleranz oder mit Kontraindikationen gegen Statine (<i>Anwendungsgebiet B</i>);</li> <li>(3) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (<i>Anwendungsgebiet C</i>).</li> </ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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><b>3 Dossier und Bewertung von Evolocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie</b></p> <p><b>3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> wurde vom G-BA zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zur diätetischen Therapie festgelegt für</p> <p>(A) PatientInnen, für die Statine infrage kommen, <b>die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;</b></p> <p>(B) PatientInnen, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht infrage kommt, <b>andere Lipidsenker</b> (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-Hemmer) <b>als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;</b></p> <p>(C) PatientInnen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen, <b>die LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie.</b></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>Statine können somit nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden, da Evolocumab erst im Anschluss einer maximal tolerierbaren Statindosis zugelassen ist.</p> <p><b>Zusammenfassend halten wir aus ärztlicher und wissenschaftlicher Sicht fest, dass als derzeit einzig überzeugende medikamentöse Vergleichstherapie - aufgrund wissenschaftlichen Daten und ärztlichen Erfahrung - ein Cholesterinresorptions-Hemmer (z.B. Ezetimib) herangezogen werden kann.</b></p> <p>Auch das pharmazeutische Unternehmen Amgen wählt in Bezug auf <i>Anwendungsgebiet A</i> als zweckmäßige Vergleichstherapie Ezetimib aus. Dies wird dadurch begründet, dass solche zweckmäßigen Vergleichstherapien zu bevorzugen seien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt sei. Amgen verweist auf den Beschluss vom 17. Dezember 2009 sowie vom 20. Mai 2010 zur Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie. Zu den Anionenaustauschern bzw. Fibraten ist bisher kein Beschluss durch den G-BA hinsichtlich des patientenrelevanten Nutzens bekannt.</p> <p><i>Anwendungsgebiet B</i> bezieht sich auf Hypercholesterinämie- PatientInnen, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen. Für diese</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt festgelegt:</p> <p><u>a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie</u></p> <p><u>a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul> <p><u>a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- andere (<i>als Statine</i>) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>PatientInnen wählt aus o.g. Gründen das pharmazeutische Unternehmen Amgen ebenso Ezetemib als Vergleichstherapie aus.</p> <p><i>Anwendungsgebiet C</i> bezieht sich auf PatientInnen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Für diese Indikation definiert Amgen die Vergleichstherapie als individualisierte lipidsenkende Standardtherapie unter maximal verfügbarer medikamentöser und diätetischer lipidsenkender Therapie.</p> <p>Bezüglich der Behandlungsrealität stellt sich insbesondere zu Anwendungsgebiet A und B die Situation etwas komplexer dar. Die Definition der „Statinintoleranz“ wird kontrovers diskutiert. Somit bleibt eine Unschärfe, inwieweit eine Statinintoleranz vorliegt und welche PatientInnen davon betroffen sind. Aus klinischer Sicht ist die unter einer maximal tolerierte Statin Medikation erreichbare LDL-C Senkung entscheidend. Zur Ermittlung der maximal tolerierten Dosis, insbesondere bei Vorliegen von Statin-assoziierten Muskelschmerzen, ist ein sorgfältiger Prozess notwendig [7]. Die Definition der maximal tolerierbaren Statindosis obliegt einer sorgfältigen fachärztlichen Überprüfung.</p>	<p><u>a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</li> </ul> <p><u>b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u></p> <p><u>b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul> <p><u>b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.</u></p> <p><u>b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</li> </ul> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung der Hypercholesterinämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer, Nikotinsäure (außer Vertrieb) und Lomitapid als selektiver Hemmer des mikrosomalen Transfer-Proteins (nicht in Verkehr) infrage.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die LDL-Apherese in Betracht. Nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung.</p> <p>zu 3. Es liegen verschiedene Entscheidungen des G-BA für dieses Anwendungsgebiet vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>Es besteht ein Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL): Die Verordnung von Ezetimib als Mono-therapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Weiterhin ist Ezetimib in Kombination mit einem Statin zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die ein hohes Risiko für Ereignisse haben.</p> <p>Zusätzlich sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III zu beachten. Diese konkretisiert die Ausnahmen der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Der entsprechende Abschlussbericht wurde am 12.09.2011 veröffentlicht.</p> <p>Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang 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 u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie 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. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 vor. Der Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in keiner Patientengruppe belegt.</p> <p>zu 4. Die Arzneimitteltherapie mit Statinen stellt den Standard in der Versorgung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie dar. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt. Bei schweren Hypercholesterinämien kommt die bestmögliche patientenindividuell optimierte maximale diätetische und medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-Cholesterins unter Auswahl der folgenden Wirkstoffklassen infrage: Statine, Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Cholesterinresorptionshemmer.</p> <p>Der Wirkstoff Lomitapid wurde in Deutschland erstmals am 15. Dezember 2013 in Verkehr gebracht, seit Ende 2014 ist dieser in Deutschland nicht mehr verfügbar, deshalb ist davon auszugehen, dass bislang nicht hinreichende Erfahrungen in der Anwendung in der klinischen Praxis mit diesem Wirkstoff vorliegt. Zudem wurde durch dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lomitapid zur Behandlung homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom 27. November 2015 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Daher ist Lomitapid derzeit nicht im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuell optimierten maximalen medikamentösen Therapie anzusehen.</p> <p>Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie ein anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie infrage. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.</p> <p>Die Evidenz zu den infrage kommenden Therapien ist insbesondere in Bezug auf die homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie limitiert. Dies ist vor dem Hintergrund der äußerst geringen Prävalenz der Erkrankung zu betrachten. Die Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien sehen therapeutische Maßnahmen zur Senkung des LDL-C vor, wie sie prinzipiell auch bei anderen Formen der familiären Hypercholesterinämie angewendet werden. Angesichts der Notwendigkeit einer starken LDL-C-Reduktion bestehen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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)
		jedoch Un-terschiede in der Indikationsstellung, insbesondere für den Einsatz der nicht-medikamentösen Behandlungen. Für die medikamentöse Lipidsenkung wird in der Regel ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der Statine verwendet, das ggf. mit weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln kombiniert werden kann. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-C-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie.
	<p><b>3.2. Studien</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Evolocumab beruht vornehmlich auf den Ergebnissen von drei randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT), welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie untersuchen. Diese drei aufgeführten Studien sind LAPLACE-2[8], RUTHERFORD-2[9] und DESCARTES [10]. Gegenstand der Nutzenbewertung stellen die Daten zu Evolocumab in der zugelassenen Dosierung von 140 mg alle 2 Wochen dar.</p> <p>Neben den hier genannten Studien wurde 2015 eine zusammengefasste Analyse von mehreren Phase 2 und Phase 3 Studien von Evolocumab publiziert [11]. Diese Analyse bestätigt die robuste und dauerhafte LDL-C Senkung und beschreibt darüber hinaus erstmals,</p>	Auf Basis der vorgelegten Daten konnte für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen von Evolocumab festgestellt werden.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>dass mit dieser additiven LDL-C Senkung eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität möglich scheint.</p> <p>Diese Daten werden durch die Publikationen zu Alirocumab gestützt, die bezüglich LDL-C Senkung und Langzeitergebnisse ähnliche Ergebnisse beschreiben [12]. Eine Meta-Analyse von Studien an 10.159 PatientInnen bestätigt die konsistente LDL-C Senkung [13].</p> <p>Basierend auf dem bekannten Wirkmechanismus und den analogen Daten liegt die Annahme eines Klasseneffektes nahe.</p> <p>Die Ergebnisse einer prospektiven Langzeitstudie mit &gt;27.000 PatientInnen sollen den Nutzen von Evolocumab als Zusatzmedikation bei Statinbehandlung und LDL-C &gt;70 mg/dl weiter untersuchen. Die Ergebnisse der <i>Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk</i> (FOURIER) Studie (NCT01764633) werden vermutlich für 2017 erwartet.</p>	
	<p><b>3.3. Endpunkte</b></p> <p>Die Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Evolocumab basiert vornehmlich auf zwei in den o.g Studien dargestellten Endpunkten.</p> <p>(a) Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn;</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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)
	(b) Welcher Prozentsatz der Zielpopulation erreicht den LDL-C-Zielwert <70 mg/dl bei sehr hohem bzw. <100 mg/dl bei hohem kardiovaskulärem Risiko.	
	<p><b>3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung und Prozent der Zielwerterreichung</b></p> <p>Ziel der Therapie mit Evolocumab ist eine ausgeprägte Senkung des LDL-C Zielwertes mit einem hohen Prozentsatz unter den jeweiligen Grenzwert von 70 oder 100 mg/dl. Zusammenfassend stellte sich in der LAPLACE-2-Studie unter Evolocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statin-Dosis eine statistisch signifikant höhere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im direkten Vergleich zu Ezetimib dar [8]. Die sog. „Responder“ Analyse bestätigte einen deutlich höheren Anteil der Zielwerterreichung (LDL-C &lt; 70 mg/dl und LDL-C &lt; 100 mg/dl) durch Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib.</p> <p>LDL-C wird in vielen Studien als Surrogatendpunkt genutzt und im gegenwärtigen ärztlichen Handeln als intermediäres Therapieziel angesehen.</p>	Bei LDL-C-Werten handelt es sich um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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><b>3.3.2. Subgruppen</b></p> <p>Die Behandlungseffekte von Evolocumab sind über alle Subgruppen beobachtet ähnlich und nicht signifikant unterschiedlich. Ein Hinweis auf Interaktionen wurde nicht gesehen. Somit erscheint die Therapie für die breite Patientenpopulation geeignet.</p>	
	<p><b>3.3.3. Nebenwirkungen</b></p> <p>In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ konnte kein größerer Schaden unter der Behandlung mit Evolocumab nachgewiesen werden. Die ergänzend präsentierten Studien bestätigen die intensive und konsistente Wirksamkeit sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab auf Placebo-Niveau über 52 Wochen (DESCARTES)[10] und auch bei den heterozygot familiär Erkrankten (RUTHERFORD-2) [9].</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse mit dem PCSK9 Inhibitor Alirocumab unterstützen die vorliegenden Daten zur Sicherheit von Evolocumab [12].</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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><b>3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</b></p> <p>Es existieren keine überzeugenden Argumente, die bestehenden Studiendaten nicht auf Deutschland zu übertragen.</p>	
	<p><b>3.5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Die Stellungnahme des IQWiG rückt die Therapiedauer in den Fokus der Betrachtung. Da Evolocumab für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen sei, erachtet das IQWiG für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr als notwendig. Da diese Therapiedauer in den vorliegenden Studien nicht erreicht sei, wird eine weitere inhaltliche Diskussion nicht geführt und ein Zusatznutzen von Evolocumab bei allen drei formulierten Fragestellungen verneint. Die fehlende weitergehende inhaltliche Abwägung irritiert.</p> <p>Das Institut schreibt in seinem <i>Methodenpapier 4.2</i> (Seite 52): <i>“Bezüglich des Auswahlkriteriums „Mindeststudiendauer“ orientiert sich das Institut primär an Standards bzgl. des Nachweises der Wirksamkeit. Für die Arzneimittelbewertung wird insbesondere auf Angaben in den entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden zurückgegriffen“</i> [14]. Die angesprochene und zum</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>Zeitpunkt der Studieninitiierung gültige Richtlinie der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) (Leitlinie „<i>Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of lipid disorders</i>“) fordert eine minimale Studiendauer von 3 Monaten[15]. Spezifisch heißt es im Abschnitt „<u>Demonstration of lipid-modifying effects as monotherapy</u>“: „ .... <i>Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response....</i>“ Die vorliegenden Studien mit Evolocumab entsprechen dieser Vorgabe. Zudem ist der Wirkmechanismus der PCSK-9 Inhibitoren bekannt. Zudem weist insbesondere die DESCARTES Studie eine Therapiedauer von 52 Wochen auf [10]. Konsistente und stabile LDL-C Senkungen wurden in allen Studien zu PCSK9-Inhibitoren nach zwei bis vier Wochen erreicht. Entsprechend wurde das Medikament von der EMA und der FDA zur Therapie zugelassen.</p> <p>Neben dem formalen oben aufgeführten Aspekt ist eine inhaltliche Argumentation von großer Bedeutung. Es ist unstrittig, dass die neuen PCSK-9 Inhibitoren wie Evolocumab das LDL-Cholesterin im Serum nach wenigen Tagen um 50-60% senken und dass die LDL-Senkung dauerhaft anhält. Es handelt sich um einen Klasseneffekt, der nach aktueller Studienlage unabhängig von der Begleittherapie eintritt. Dieser liegt in dem Wirkmechanismus der PCSK-9 Inhibitoren begründet und ist durch die publizierte Studienevidenz mit Laufzeiten</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mehrere Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen vor.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>&gt;1 Jahr bestätigt. Hier sind insbesondere zu erwähnen OSLER (NEJM 2015)[11], ODYSSEY LONGTERM (NEJM 2015)[12] und DESCARTES (NEJM 2014) [10]. Daher ist die primäre Argumentation des IQWiG neben der formalen Herausforderung auch inhaltlich nicht direkt nachvollziehbar.</p> <p>Im Zusammenhang mit der Methodenkritik an der jetzigen frühen Nutzenbewertung sei auch auf die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zum Methodenpapier 4.1 des IQWiG aus dem Jahr 2013 (<a href="http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf">http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf</a>) sowie auf die Stellungnahme der AWMF zum Verfahren der Frühen Nutzenbewertung vom 10.02.2015 hingewiesen.</p> <p><b>Im Rahmen der Bewertung der derzeitigen Studienlage und des Zusatznutzens sollten folgende Fragestellungen diskutiert und bewertet werden:</b></p> <p>a) Stellenwert von LDL-C als Therapieziel;</p> <p>b) Verträglichkeit und Sicherheit einer Evolocumab-basierten PCSK9-Hemmung;</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>c) die Reduktion klinischer Ereignisse durch PCSK-9 Hemmung mit Evolocumab.</p> <p><i>Ad a) Kann LDL-Cholesterin als Therapieziel gewertet werden?</i></p> <p>Wie in der Einleitung dargelegt, besteht eine unumstrittene Assoziation zwischen LDL-C Konzentration und zukünftigen, inzidenten kardiovaskulären Ereignissen. Eine Vielzahl epidemiologischer Populationsstudien hat diesen Zusammenhang eindeutig belegt [1, 2]. Unterstützt wird die kausale Bedeutung des LDL-C für das Auftreten zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse durch die Beobachtung, dass genetische Variationen, welche die Ausprägung der Serumkonzentration zu einem gewissen Prozentsatz beeinflussen, direkt mit der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind [16, 17]. Diese Beobachtung trifft insbesondere auf die genetischen Mutationen zu, welche für die Ausprägung der seltenen familiären monogenetischen Hypercholesterinämie verantwortlich sind. Die Mutation selbst ist mit stark erhöhten LDL-C Konzentrationen wie auch mit dem zukünftigen Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [18].</p> <p>Eine Beeinflussung des LDL-C Spiegels mittels Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine) führt zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität [19]. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wird ebenso durch LDL-C</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>senkende Maßnahmen erreicht, die nicht auf einer Statintherapie beruhen [20]. Jedoch existieren auch gegenteilige Studien, die trotz LDL-C senkender Interventionen z.B. mit dem Cholesterinester-Transportprotein Inhibitor Torcetrapib (ILLUMINATE Studie, 25% LDL-Senkung) [21] oder mit einer Kombination aus Niacin und Laropiprant (HPS2-THRIVE Studie, 16 % LDL-Senkung) [22] keine Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse erzielen.</p> <p><i>Ad b) Wie verträglich sind PCSK-9 Inhibitoren</i></p> <p>Die Verträglichkeit von Evolocumab steht aufgrund der teilweise sehr starken Senkung des LDL-Cholesterins besonders im Zentrum der Beobachtungen. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien nicht übermäßig registriert und unterschieden sich insgesamt statistisch nicht von der Placebogruppe. Seltene Ereignisse des neurologisch-kognitiven Formenkreises wurden in einzelnen Studien beobachtet, allerdings wurden in den bisherigen Evolocumab-Studien keine spezifischen kognitiven Tests durchgeführt. Die kognitive Funktion steht aktuell unter besonderer Beobachtung. Die großen sog. Outcome-Studien müssen für eine endgültige Bewertung abgewartet werden. Die entscheidenden Informationen bezüglich Sicherheit können nur nach einer angemessenen längeren Beobachtungsphase erhalten werden. Dies ist insofern von Relevanz, als aufgrund der LDL-senkenden Potenz die Evolocumab</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>Behandlung bei einzelnen PatientInnen zu sehr niedrigen LDL-Serumkonzentrationen führen kann. Nach den bisher zur Verfügung stehenden Informationen gibt es kein spezifisches Sicherheitssignal in dieser Patientengruppe, die LDL-C Werte unter 25 mg/dl aufweist. Substudien haben insbesondere keinen negativen Effekt auf Hormonsynthese oder kognitive Fähigkeiten aufgezeigt. Selbstverständlich liegen diesbezüglich nur Aussagen für einen begrenzten Beobachtungszeitraum vor, auch hier sind die Sicherheitsdaten der großen Studien (<b>FOURIER</b>)[23] für eine klinische Beurteilung notwendig. Von Interesse ist jedoch, dass die Mutationsträger, welche mit einer nahezu vollständigen Ausschaltung des PCSK-9 Gens und somit lebenslangen LDL-C Werten unter 20 mg/dl einhergehen, keine neurologischen oder kognitiven Auffälligkeiten aufweisen.</p> <p><i>Ad c) Ist Evolocumab mit verringertem kardiovaskulärem Risiko und Mortalität assoziiert?</i></p> <p>Der IQWiG Bericht diskutiert die mit der zusätzlichen Gabe von Evolocumab einhergehende Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse nicht [11].</p> <p>In dieser zusammengefassten Analyse von 12 Phase II oder Phase III Studien (OSLER 1 und OSLER 2 Studien) geht die zusätzlich zur Standardtherapie verabreichte Gabe von Evolocumab (2:1 Randomisierung auf 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen oder 420 mg</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>Evolocumab s.c. einmal pro Monat) mit einer Absenkung des LDL-Cholesterins um 61% von im Mittel 120 mg/dl auf 48 mg/dl einher. Nach einem Jahr traten kardiovaskuläre Ereignisse in 2,18% in der Standardtherapie-Gruppe im Vergleich zu 0,95% in der Evolocumab-Gruppe auf (Hazard Ratio 0,47, Konfidenzintervall (Vertrauensbereich) 0,28 - 0,78). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 11 Monate. Im Rahmen einer prä-spezifizierten exploratorischen Analyse wurden kardiovaskuläre Ereignisse adjudiziert.</p> <p><b>3.6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse einen deutlichen, über die existierenden Medikamente hinaus bestehenden Nutzen von Evolocumab für das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung erkennen. Ebenso wird der Prozentsatz derjenigen PatientInnen erhöht, welche den gemäß Leitlinien erforderlichen Grenzwert von LDL-Cholesterin (&lt;70 mg/dl bei sehr hohem oder &lt;100 mg/dl bei hohem kardiovaskulären Risiko) erreichen.</p> <p>Inwieweit zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bzw. die Mortalität reduziert werden, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht endgültig beurteilt werden. Es bestehen erste Hinweise, dass die zusätzliche Gabe von Evolocumab inzidente kardiovaskuläre Ereignisse verringert. Um diese Fragestellung jedoch verlässlich beantworten zu können,</p>	<p>Auf Basis der vorgelegten Daten konnte für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen von Evolocumab festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>müssen die derzeit noch nicht abgeschlossenen prospektiven Endpunktstudien abgewartet werden.</p> <p>Aus ärztlicher Sicht besteht für Evolocumab somit derzeit bei denjenigen PatientInnen eine Therapieoption, die aufgrund sehr hoher LDL-C Werte medikamentös nicht ausreichend behandelbar sind. Dies trifft vorwiegend auf PatientInnen mit einer autosomal-dominant vererbten Störung des Lipidstoffwechsels zu. Diese PatientInnen leiden - beginnend in der Kindheit- an einer ausgeprägten Erhöhung des LDL-Cholesterins, welches zu einer frühen Manifestation atherosklerotischer Erkrankungen führt [18]. Diese PatientInnen müssen häufig einer Lipoproteinapharese zugeführt werden. Weiterhin besteht - analog zu der Patientenauswahl für eine Lipoprotein-Aphereose – ein akuter Bedarf für <u>selektionierte PatientInnen, die trotz einer maximal verträglichen Lipid-senkenden Therapie die Zielwerte (&lt;70 mg/dl bei PatientInnen mit sehr hohem und &lt;100 mg/dl bei PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko) nicht erreichen.</u> Hierzu gehören zum Beispiel Hochrisiko- PatientInnen mit hohem LDL-C, deren Statin-Dosis trotz sorgfältiger ärztlicher Bemühungen durch Statin-assoziierte Muskelbeschwerden oder anderen Kontraindikationen limitiert ist. Eine ausreichende LDL-C Senkung mit maximal dosierten Statinen und Ezetimib ist in den genannten Patientengruppen in vielen Fällen nicht erreichbar. Auch hier steht dann nur noch das belastende extrakorporale Verfahren der Lipoproteinapharese zur Verfügung.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V. (**DGFF**), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)

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>Evolocumab bietet somit eine neue und sichere Alternative zur Senkung des LDL-Cholesterins jenseits der gegenwärtigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Vermutlich wird dieses Therapieprinzip auch zu einer Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität führen. Derzeit bietet Evolocumab eine Option, PatientInnen in den therapeutisch notwendigen LDL-C -Bereich zu führen, bei denen dies bisher aufgrund extrem hoher LDL-C Werte medikamentös nicht möglich war.</p> <p>Da Ergebnisse der großen Endpunktstudien bisher nicht vorliegen, diese jedoch innerhalb der nächsten 12 – 15 Monate zu erwarten sind, empfehlen wir den Einsatz von Evolocumab nur für die genannten hochselektionierten PatientInnen. Wir schlagen weiterhin vor, die endgültige Beurteilung der von der EMA zugelassenen breiten Indikation zum Zeitpunkt des Vorliegens der FOURIER Ergebnisse vorzunehmen und das Verfahren zu diesem Zeitpunkt wieder aufzunehmen.</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1 Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA, 1986. **256**(20): p. 2823-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773199>
- 2 Langsted, A., et al., *Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up*. J Intern Med, 2011. **270**(1): p. 65-75. DOI [10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x)
- 3 Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials*. Lancet, 2015. **385**(9976): p.1397-405. DOI [10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
- 4 Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism*. J Lipid Res, 2009. **50** Suppl: p. S172-7. DOI [10.1194/jlr.R800091-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200)
- 5 Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism*. Trends Biochem Sci, 2007. **32**(2): p. 71-7. DOI [10.1016/j.tibs.2006.12.008](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.12.008)
- 6 Abifadel, M., et al., *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. Nat Genet, 2003. **34**(2): p. 154-6. DOI [10.1038/ng1161](https://doi.org/10.1038/ng1161)
- 7 Laufs, U., et al., *Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(44): p. 748-55. DOI [10.3238/arztebl.2015.0748](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0748)
- 8 Robinson, J.G., et al., *Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **311**(18): p. 1870-82. DOI [10.1001/jama.2014.4030](https://doi.org/10.1001/jama.2014.4030)
- 9 Raal, F.J., et al., *PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9965): p. 331-40. DOI [10.1016/S0140-6736\(14\)61399-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61399-4)
- 10 Blom, D.J., et al., *A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia*. N Engl J Med, 2014. **370**(19): p. 1809-19. DOI [10.1056/NEJMoa1316222](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316222)
- 11 Sabatine, M.S., et al., *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1500-9. DOI [10.1056/NEJMoa1500858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858)
- 12 Robinson, J.G., et al., *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1489-99. DOI [10.1056/NEJMoa1501031](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031)
- 13 Navarese, E.P., et al., *Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2015. **163**(1): p. 40-51. DOI [10.7326/M14-2957](https://doi.org/10.7326/M14-2957)
- 14 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Allgemeine Methoden; Version 4.2*. 2015. [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf)
- 15 European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders*. 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/12/WC500136391.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136391.pdf)

- 16 Nordestgaard, B.G. and A. Tybjaerg-Hansen, *Genetic determinants of LDL, lipoprotein(a), triglyceride-rich lipoproteins and HDL: concordance and discordance with cardiovascular disease risk*. *Curr Opin Lipidol*, 2011. **22**(2): p. 113-22. DOI [10.1097/MOL.0b013e32834477d2](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32834477d2)
- 17 Cohen, J.C., et al., *Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(12): p. 1264-72. DOI [10.1056/NEJMoa054013](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054013)
- 18 Austin, M.A., et al., *Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review*. *Am J Epidemiol*, 2004. **160**(5): p. 421-9. DOI [10.1093/aje/kwh237](https://doi.org/10.1093/aje/kwh237)
- 19 Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. *Lancet*, 2010. **376**(9753): p. 1670-81. DOI [10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- 20 Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(25): p. 2387-97. DOI [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489)
- 21 Barter, P.J., et al., *Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(21): p. 2109-22. DOI [10.1056/NEJMoa0706628](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706628)
- 22 Group, H.T.C., et al., *Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(3): p. 203-12. DOI [10.1056/NEJMoa1300955](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955)
- 23 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633>. 2015.

## 5.10 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	05. Januar 2016
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Evolocumab - 2015-09-15-D-181
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber der Wirkstoffe Fenofibrat (CiL® Hartkapseln®) (1) und Colesevelam (Cholestagel®) (2) ist die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH durch die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Evolocumab (Repatha®) betroffen und möchte deshalb zu verschiedenen Aspekten der Nutzenbewertung, veröffentlicht am 15. Dezember 2015, Stellung nehmen (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten).	

<sup>1</sup> Fachinformation CiL® 200mg, Fenofibrat

<sup>2</sup> Fachinformation Cholestagel®

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

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)
I.3; 2. Abschnitt	<p>Anmerkungen zu: „<b>IQWiG-Berichte – Nr. 345; Evolocumab–Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b>“:</p> <p>Das IQWiG definiert für jede der 3 Fragestellungen im Dossier eine Mindeststudiendauer von einem Jahr.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Die Festlegung des IQWiG auf eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr ist nicht ohne weiteres nachvollziehbar. Das IQWiG bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die aktuellen Guidelines der European Medicines Agency (EMA) zur klinischen Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, für Medikamente mit neuem Wirkmechanismus <sup>(1)</sup>.</p> <p>In der EMA Guideline wird jedoch nicht explizit eine Mindeststudien-dauer, sondern vielmehr eine Spanne der Studiendauer von 3 – 12 Monaten empfohlen. Diese Spanne ist kongruent mit denjenigen bei anderen chronischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, 6 Monate) <sup>(2)</sup>.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mehrere Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen vor.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Studiendauer von 12 Wochen für zu kurz für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet. Da Evolocumab für den Einsatz als Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet indiziert ist, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine längere Studiendauer als erforderlich angesehen. In Analogie zur EMA Guideline wird eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr empfohlen.</p>

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf)

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

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)
	Eine Studiendauer von 12 Wochen mag vergleichsweise kurz sein, aber Studien mit PCSK9-Inhibitoren haben belegt, dass die maximale LDL-Cholesterin-Senkung bereits nach wenigen Tagen erreicht wird und über die weitere Behandlungsdauer stabil bleibt <sup>(3,4,5)</sup> .	

<sup>3</sup> Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. J Lipid Res 2012 Dec;53(12):2515-24.

<sup>4</sup> Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G+, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015 Mar 15;372(16):1489-99.

<sup>5</sup> Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014 May 8;370(19):1809-19.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

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)

I.19	<p><u>2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten</u></p> <p>Das IQWiG hat keine relevante Studie zur Bewertung von Evolocumab eingeschlossen und kommentiert demzufolge die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht.</p> <p>Aus der Nutzenbewertung zu Lomitapid z.B. ist bekannt, dass das IQWiG die Senkung des LDL-C-Wertes für nicht „per se patientenrelevant hält“. Aus diesem Grund nehmen wir zu diesem wichtigen Punkt Stellung, um sicherzustellen, dass er in der Anhörung zur vorliegenden Nutzenbewertung hinreichend gewürdigt wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Ergänzung:</u></p> <p>Auf Basis der vorliegenden umfangreichen Evidenz ist die kausale Rolle von LDL-C als echter Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unstrittig. Epidemiologische Studien, genetische Assoziationsstudien sowie klinische Studien (RCTs) zeigen übereinstimmend eine strenge Korrelation zwischen der Reduktion des Serumcholesterinspiegels (insbesondere des LDL-C) und der Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Es besteht kein Zweifel an der günstigen Wirkung der LDL-C-Senkung durch Statine für die Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen. Deshalb empfehlen unter Anderem die Leitlinien der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (<sup>1</sup>) eine Statin-gabe bei allen Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit koronarer Herzerkrankung</li> <li>- nach einem Herzinfarkt</li> <li>- einer Bypass-Operation oder</li> <li>- einer Katheter-interventionellen Koronarrevaskularisation</li> </ul>	<p>Bei LDL-C-Werten handelt es sich um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird.</p>
------	--	---

<sup>1</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen.

Aktuelle Daten (23) zeigen darüber hinaus, dass auch eine nicht-Stat-in-vermittelte LDL-C-Reduktion die Rate kardiovaskulärer Ereignisse verringert. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und der Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse um ein kausales Prinzip handelt, welches unabhängig vom Mechanismus der Senkung ist.

Das wichtigste Behandlungsziel bei der Therapie von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie ist die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse über eine Senkung der erhöhten LDL-C-Serumspiegel (1, 2, 3). Die positive Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und durch Studien zur Pathophysiologie (4), epidemiologische Studien (5, 6),

---

<sup>2</sup> Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.

<sup>3</sup> Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*; 33(13):1635-701.

<sup>4</sup> Schulz R, Schluter KD, Laufs U (2015): Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol*; 110(2):4.

<sup>5</sup> National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.

<sup>6</sup> Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology*; 11(5):276-89.

genetische Studien ( <sup>7, 8, 9</sup> ) sowie durch zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien ( <sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17</sup> ) hinreichend belegt.
---

---

<sup>7</sup> Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65(15):1552-61.

<sup>8</sup> Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*; 60(25):2631-9.

<sup>9</sup> Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. (2008): Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. *PLoS one*; 3(8):e2986.

<sup>10</sup> Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*; 376(9753):1670-81.

<sup>11</sup> Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*; 366(9493):1267-78.

<sup>12</sup> Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. (2008): Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*; 371(9607):117-25.

<sup>13</sup> Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. (2012): The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*; 380(9841):581-90.

<sup>14</sup> Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK (2006): Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*; 166(21):2307-13.

<sup>15</sup> Manktelow BN, Potter JF (2009): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane database of systematic reviews*; (3):Cd002091.

<sup>16</sup> Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012): Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *Jama*; 307(12):1302-9.

<sup>17</sup> Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. (2014): Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*; 64(5):485-94.

So spielt LDL-C als kausaler Faktor der Atherosklerose eine zentrale Rolle bei der **Entstehung pathologischer Gefäßveränderungen**, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques und über eine schrittweise Gefäßverengung bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss führen können (4). Kommt es zu einer hochgradigen Gefäßverengung oder zu einem Verschluss infolge einer Thrombenbildung nach einer Plaqueruptur, können die Folgen – je nach betroffener Arterie – kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten sein.

Durch **genomweite Assoziationsstudien** konnte eine Vielzahl genetischer Loci identifiziert werden, die mit erhöhten oder verringerten LDL-C-Werten assoziiert sind. Darunter befindet sich eine Reihe von Genen, deren Rolle bei der Regulation des Lipidstoffwechsels bekannt ist. Am häufigsten ist bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) das LDL-Rezeptor-Gen von Mutationen betroffen; so sind beispielsweise mehr als 1200 Mutationen bekannt, die zu einer Beeinträchtigung der Funktion des LDL-Rezeptors und dadurch zu erhöhten LDL-C-Spiegeln führen und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind. Auch Mutationen des PCSK9-Gens, die mit einer gesteigerten PCSK9-Aktivität einhergehen (gain-of-function-Mutation), führen zu erhöhten LDL-C-Spiegeln und dadurch zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den betroffenen FH-Patienten (<sup>18</sup>).

In den letzten Jahren konnte zudem durch Mendelsche Randomisierungsstudien belegt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang erniedrigten LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. So untersuchten z.B. Ference et al. den Einfluss genetischer Polymorphismen in sechs verschiedenen Genen (neben PCSK9 auch LDLR,

---

<sup>18</sup> Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. (2003): Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nature genetics; 34(2):154-6.

SORT1, HMGCR, ABCG8 und APOE) auf die LDL-C-Serumkonzentration und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (8). Die untersuchten genetischen Varianten waren mit einer Senkung des LDL-C-Spiegels um 2,6 – 16,7 mg/dl sowie einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 6 – 28 % assoziiert. Der Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion war log-linear, mit einer Risikoreduktion von etwa 55 % pro mmol/l (38,7 mg/dl) LDL-C-Senkung.

Der Befund, dass sich das Ausmaß der klinischen Risikoreduktion proportional zum Ausmaß der LDL-C-Senkung verhält, wurde in weiteren Studien bestätigt. So untersuchten Ference et al. auch den Einfluss genetischer Polymorphismen des HMG-CoA-Reduktase-Gens und des NPC1L1-Gens auf das kardiovaskuläre Risiko (7). Dies ist von besonderer Bedeutung, da es sich bei dem Enzym HMG-CoA-Reduktase um den Angriffspunkt der Statine und bei dem Steroltransporter NPC1L1 um den Angriffspunkt von Ezetimib handelt. In der Studie zeigte sich, dass Polymorphismen beider Gene, die zu einer jeweiligen Reduktion des LDL-C um 2,4 – 2,9 mg/dl führen, das Risiko für Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod um etwa 5 % senken. Bei einer Kombination dieser Polymorphismen kommt es zu einem additiven Effekt auf die LDL-C-Konzentration und das kardiovaskuläre Risiko.

Vor allem für die **Statintherapie** gibt es inzwischen eine breite, gesicherte Evidenz für den linearen Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko (10,11,12,13,14,15,16,17).

Schon vor mehr als 20 Jahren konnte in der randomisierten 4 S Studie (4444 Patienten, medianes Follow up 5,4 Jahre) gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität durch Simvastatin um 30% gesenkt wird<sup>(19)</sup>.

<sup>19</sup> Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344: 1383–1389.)

Die Tatsache, dass sowohl in der Placebogruppe als auch in der Behandlungsgruppe ein eindeutig linearer Zusammenhang zwischen der nach einem Jahr erreichten LDL-C-Senkung und den in den nächsten Jahren auftretenden kardiovaskulären Ereignissen bestand, belegte schon in den 90er Jahren die Kausalität des LDL-C in einer methodisch allgemein akzeptierten Outcomestudie mit harten Endpunkten <sup>(20)</sup>.

In der Folgezeit wurde in verschiedenen Meta-Analysen der Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC) nachgewiesen, dass eine LDL-C-Senkung durch Statine um 1 mmol/l (38,7 mg/dl) zu einer relativen Risikoreduktion der Inzidenz von vaskulären Ereignissen von etwa 21 % führt.

Die von Baigent et al. beobachtete Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten sowie unabhängig von vorausgegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder dem Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (10). Die Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion besteht sowohl bei hohen als auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten, so dass auch bei Patienten mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Senkung des LDL-C zu einer weiteren Risikoreduktion führt (13). Alle Meta-Analysen zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko umso stärker sinkt, je tiefer die LDL-C-Serumkonzentration gesenkt wird. Dies gilt auch auf patientenindividueller Ebene (16,17). In der SATURN-Studie konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit durch eine starke Senkung des LDL-C unter den Zielwert von 70 mg/dl mit einer Hochdosis-Statintherapie eine signifikante Abnahme der Größe der atherosklerotischen Plaques erreicht werden

---

<sup>20</sup> Pedersen TR, Olsson AG, Færgeman O et al. Lipoprotein Changes and Reduction in the Incidence of Major Coronary Heart Disease Events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1998;97:1453-1460)

kann <sup>(21)</sup>. Das bedeutet, die Senkung des LDL-C unter 70 mg/dl führt nicht nur zu einer verlangsamten Progression der Atherosklerose, sondern zu einer Regression der pathologischen Gefäßveränderungen. Bei ausreichend starker Verringerung der LDL-C-Serumkonzentration ist der Prozess der Atherosklerose also teilweise reversibel. Dieser Befund konnte auch durch die Meta-Analyse von Gao et al. bestätigt werden <sup>(22)</sup>.

**IMPROVE-IT** ist die erste doppelblinde, randomisierte klinische Studie, in der die medikamentöse Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ein Nicht-Statins (Ezetimib) belegt werden konnte <sup>(23)</sup>. In der Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Simvastatin und Placebo oder Simvastatin und Ezetimib behandelt. Die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib führte im Vergleich zur Behandlung mit Simvastatin allein zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren LDL-C um 15,8 mg/dl, was einer weiteren Senkung um 24 % entspricht, und reduzierte dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Verlauf von sieben Jahren um 6,4 %. Die Studie stützt die Hypothese, dass auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten eine weitere Senkung des LDL-C unter den empfohlenen Zielwert von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu einer klinisch relevanten Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen führt. Das Ausmaß der beobachteten Risikoreduktion spiegelt den in den Statin-Meta-Analysen beobachteten Zusammenhang von LDL-C-Senkung und Risikoreduktion wieder.

---

<sup>21</sup> Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. (2011): Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *The New England journal of medicine*; 365(22):2078-87.

<sup>22</sup> Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM, et al. (2014): Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC Cardiovasc Disord*; 14:60.

<sup>23</sup> Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*;

Derzeit laufen klinische Studien, die die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch **PCSK9-Inhibitoren** untersuchen. Eine erste Meta-Analyse der Phase-II- und -III-Studien von Alirocumab und Evolocumab deutet bereits auf eine Reduktion der Mortalität und der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten hin, die mit einem der beiden Antikörper behandelt wurden (<sup>24</sup>). Die Behandlung mit den monoklonalen anti-PCSK9-Antikörpern führte zu einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber den Vergleichstherapien von -47,49 % (95 % KI, [-69,64 %; -25,35 %]; p-Wert < 0.001) und einer signifikanten Reduktion der Myokardinfarktrate (OR, 0,49 [KI, 0,26; 0,93]; p-Wert = 0,030) sowie tendenziell zu einer Verringerung der kardiovaskulären Mortalität (OR, 0,50 [KI, 0,23; 1,10]; p-Wert = 0,084). Die Heterogenität der meta-analytisch zusammengefassten Studien war gering. Die größte der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien ist die ODYSSEY LONG TERM-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung von Hypercholesterinämie-Patienten mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statintherapie mit oder ohne weitere lipidmodifizierenden Therapien vergleicht. Für diese Studie wurde zusätzlich eine Post-hoc-Analyse zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach 78 Wochen Behandlungsdauer durchgeführt, in der ein kombinierter Endpunkt aus Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung ausgewertet wurde (4). Dabei zeigte sich durch die Behandlung mit Alirocumab eine signifikante Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen um nahezu 50 %, bei einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung von 62 %. Auch in den OSLER-1- und -2-Studien mit Evolocumab, die nicht in die oben genannte Meta-Analyse von Navarese et al. einbezogen wurden, konnte eine ähnliche kardiovaskuläre Risikoreduktion beobachtet

---

<sup>24</sup> Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. (2015): Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*;

werden <sup>(25)</sup>. Bei den OSLER-Studien handelt es sich um einjährige Open-label-Extensionsstudien, in denen unerwünschte Ereignisse als primärer Endpunkt erhoben wurden. Dabei zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse durch Behandlung mit Evolocumab um etwa 50 %, bei einer mit Alirocumab vergleichbaren mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber Standardtherapie von 61 %.

Erste vorläufige Auswertungen des **Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR)** für die Jahre 2012-2014 weisen auf eine deutliche Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit regelmäßiger LDL-Apherese hin <sup>(26)</sup>. Die Durchführung randomisierter Placebo-kontrollierter Studien in dieser Therapiesituation erscheint unter ethischen Gesichtspunkten kaum vorstellbar, da die Patienten mit extrem erhöhten LDL-C-Werten kaum zu einem studienbedingten Verzicht auf die Durchführung der Apherese bereit sein dürften.

Folgerichtig nennt die aktuelle Richtlinie des G-BA zu „Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ die LDL-Apherese als eine von der GKV erbringbare Leistung unter anderem für 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 <sup>(27)</sup>. In diesem Zusammenhang wird die in nicht-kontrollierten Studien gezeigte LDL-C-Senkung (Vorher-Nachher-Vergleiche)

---

<sup>25</sup> Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. (2015): Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. The New England journal of medicine;

<sup>26</sup> Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, et al. (2015): Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels. (Bedeutung des Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) für die Therapieoption bei Lp(a)-Erhöhung). Clinical research in cardiology supplements; 10(Supplement 1):14-20.DLAR.

<sup>27</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

als valides Surrogat für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (klinisch patientenrelevanter Endpunkt) implizit und somit als Grund für die Erstattung der LDL-Apherese anerkannt.

Auch in der **frühen Nutzenbewertung** hat der G-BA bereits die Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung anerkannt. Bei der Bewertung der Sebelipase alfa wurde unter „Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der typischerweise deutlich erhöhten LDL-C-Werte bei Patienten mit LAL-Mangel“ das LDL-C „als Surrogat unklarer Validität für koronare Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität“ berücksichtigt <sup>(28)</sup>.

Durch die POSCH-Studie wurde gezeigt, dass auch durch weitere **nicht-medikamentöse LDL-C-senkende Interventionen** das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden kann. Es handelt sich dabei um eine 1975 begonnene Studie, in der die Wirksamkeit einer operativen Entfernung eines Teils des Dünndarms in Bezug auf LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit vorhergehendem Myokardinfarkt untersucht wurde <sup>(29)</sup>. Fünf Jahre nach Operation war die LDL-C-Serumkonzentration im Vergleich zu den Probanden der Kontrollgruppe um 37,7 % gesenkt, während in Bezug auf Mortalität nur ein Trend zugunsten der Interventionsgruppe, jedoch kein signifikanter Unterschied bestand. Nach weiteren fünf Jahren Beobachtungszeit zeigte sich jedoch für alle klinischen Endpunkte ein signifikanter Vorteil in

---

<sup>28</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Sebelipase%20alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22_Nutzenbewertung-G-BA_Sebelipase%20alfa.pdf)

<sup>29</sup> Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. (1990): Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). The New England journal of medicine; 323(14):946-55.

	<p>der Gruppe der operierten Patienten, so war z.B. die Rate der kardiovaskulären Mortalität um 33 % reduziert <sup>(30)</sup>.</p> <p>Zusammenfassend muss man feststellen, dass die LDL-C-Senkung unabhängig vom Mechanismus eindeutig und weitgehend linear mit der Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse korreliert und damit zweifelsohne als patientenrelevanter Endpunkt zu werten ist. Dem entsprechend akzeptiert auch die EMA im Zulassungsprozess die Reduktion des LDL-C als primären Wirksamkeitsendpunkt bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie <sup>(31)</sup>.</p> <p>Der kausale Zusammenhang zwischen LDL-C und der Entstehung von Atherosklerose ist aus unserer Sicht unstrittig. Polymorphismen der Gene, die für den LDL-Rezeptor, PCSK9, die HMG-CoA-Reduktase und NPC1L1 kodieren, und die mit einem lebenslang reduzierten LDL-C-Serumspiegel einhergehen, sind mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Die Senkung des LDL-C durch medikamentöse Interventionen, wie Statine, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren, sowie durch nicht-medikamentöse Interventionen, wie die Ileum-Bypass-Operation, führt - unabhängig vom Wirkmechanismus - nachweislich zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Das Ausmaß der Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse korreliert überdies mit dem Ausmaß der LDL-C-Senkung.</p>	
--	--	--

---

<sup>30</sup> Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. (1998): Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. Archives of internal medicine; 158(11):1253-61.

<sup>31</sup> European Medicines Agency (2014): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders

### **Ergänzende Stellungnahme zur Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung**

Im Rahmen eines aktuellen Artikels im New England Journal of Medicine, der auch in der deutschen Fachpresse thematisiert wurde, werden eine Reihe klinischer Studien hervorgehoben, die trotz einer LDL-Cholesterin-Senkung Ihr primäres Studienziel (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) verfehlt haben <sup>(32)</sup>. Aus Sicht von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH sprechen die in der Publikation zitierten Studien keinesfalls gegen die Patientenrelevanz des LDL-Cholesterins. Diese Auffassung möchten wir spezifisch für jede zitierte Studie wie folgt begründen:

#### 1. HERS Trial <sup>(33)</sup>:

In der HERS-Studie wurde eine Kohorte postmenopausaler Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen untersucht. Die Fragestellung der Studie war, ob eine 4-jährige Hormonersatztherapie (HRT) mit einer fixen Kombination aus Östrogen und Progestin das Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse senken kann. In der Studie wurde jedoch keine Risikoreduktion nachgewiesen. Das LDL-Cholesterin wurde im Rahmen der HRT um 11 % gesenkt. Es ist davon auszugehen, dass die seit den 60er Jahren **bekanntem thrombogenen Effekte der Östrogene und der Gestagene** (u.a. prokoagulatorische Effekte und Effekte an der Gefäßwand) mit einer Formation von Gerinnseln zu einer Zunahme der CV-Ereignisse geführt haben. Darüber hinaus erhielten in HERS weniger als die Hälfte der 2700

<sup>32</sup> Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors--The Clinical Benefit of Lipid Drugs. N Engl J Med 2015 Oct 22;373(17):1588-91.

<sup>33</sup> Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998 Aug 19;280(7):605-13.

<p>Teilnehmerinnen ein Statin und nur wenige Teilnehmerinnen waren im LDL-Zielbereich.</p> <p>2. FIELD Trial <sup>(34)</sup>:</p> <p>In der größten CV-outcome-Studie zu den CV-Effekten einer Langzeittherapie mit einem Fibrat, der FIELD-Studie (“Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes”) wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes über 5 Jahre mit Fenofibrat behandelt. Das LDL-Cholesterin wurde in FIELD um 12 % reduziert. <b>In FIELD wurde eine signifikante Reduktion ALLER kardiovaskulärer Ereignisse erzielt, besonders eine Reduktion von nicht-tödlichen Myokardinfarkten und koronaren Revaskularisierungen.</b> Der primäre Endpunkt der FIELD-Studie (major coronary events) wurde jedoch nicht statistisch signifikant reduziert, so dass formal die Studie neutral ausgegangen ist. In der <b>Placebo-Gruppe hatten die Patienten häufiger ein Statin (17 % vs. 8 % in der Fibrat-Gruppe)</b> eingenommen (andere lipidsenkende Behandlungen („usual care“) waren in dieser Studie erlaubt), so dass davon auszugehen ist, dass ein positiver Effekt des Fibrates auf den primären Endpunkt verwässert wurde.</p> <p>3. ILLUMINATE Trial <sup>(35)</sup>:</p> <p>Die Fragestellung der Studie ILLUMINATE war, ob eine Erhöhung des HDL-C durch den CETP-Inhibitor Torcetrapib zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt Die Studie wurde jedoch nach nur 12-monatiger Behandlungsdauer abgebrochen, da eine gesteigerte Rate kardiovaskulärer Ereignisse im Torcetrapib-Arm festgestellt wurde. Ein <b>Off-target Effekt</b> von Torcetrapib (oder ein</p>	
---	--

<sup>34</sup> The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. The Lancet 2005;366(9500):1849-61.

<sup>35</sup> Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. N Engl J Med 2007 Nov 22;357(21):2109-22.

**unerwünschter Effekt der CETP-Inhibition)** führte zu einem **Anstieg des systolischen Blutdrucks um 5,4 mm Hg**. Als ursächlich für die Steigerung des Blutdrucks, wird ein Anstieg der Mineralocorticoid-Spiegel vermutet, worauf auch ein Anstieg der Aldosteron-Spiegel hindeutet. Aus dem negativen Ausgang der Studie kann daher nicht abgeleitet werden, dass die ebenfalls durch Torcetrapib induzierte Reduktion des LDL-Cholesterins um -24% keinen protektiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko besitzt. Studien zur Untersuchung des Effekts auf kardiovaskuläre Endpunkte benötigen üblicherweise eine Behandlungsdauer von mehreren Jahren, um einen signifikanten Effekt zu zeigen (ursprünglich geplante Behandlungsdauer ILLUMINATE: 4,5 Jahre).

#### 4. HPS-2-THRIVE Trial <sup>(36)</sup>:

In der „HPS-2-THRIVE“-Studie (Heart Protection Study 2–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination von verzögert freigesetzter Nikotinsäure und Laropiprant, einem Prostaglandin antagonist, untersucht. Die Studie lief über knapp 4 Jahre. Es wurden über 25.000 Hochrisikopatienten mit bestehender CV-Erkrankung in die Studie eingeschlossen. **Das mittlere Ausgangs-LDL-C in HPS-2-THRIVE war mit 63 mg/dl bereits sehr niedrig.** Durch die fixe Kombination aus 2 g Nikotinsäure und 40 mg Laropiprant wurde das LDL-C um absolut 10 mg/dl gesenkt, während HDL-C um 6 mg/dl erhöht wurde.

Im Rahmen des HPS-2-THRIVE Trials konnte kein statistisch signifikanter Nutzen hinsichtlich der Reduktion schwerwiegender vaskulärer Ereignisse gezeigt werden. Gleichzeitig kam es zu einer Erhöhung der Inzidenz einiger schwerwiegender, nicht-tödlicher unerwünschter Ereignisse in der Verum-Gruppe und es kam zu einer

<sup>36</sup> The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. N Engl J Med 2014 Jul 11;371(3):203-12.

Erhöhung der Rate einer Konversion zu einem Diabetes in der Niacin/Laropirant-Gruppe. **Die Frage steht im Raum, ob Laropirant negative Effekte auf das outcome hatte, z.B. durch Aktivierung der Blutplättchen.** Die Schlussfolgerung aus HPS-2-THRIVE ist, dass der klinische Nutzen von Nikotinsäure / Laropirant in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko vor dem Hintergrund der beobachteten Nebenwirkungen fraglich ist. Die Kausalität des HDL per se für kardiovaskuläre Ereignisse ist mehr als fraglich.

#### 5. IMPROVE-IT Trial (23):

Geprüft wurde, ob eine Zusatztherapie mit Ezetimib in Kombination mit 40 mg Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin (plus Placebo) von additivem klinischem Nutzen ist. Ein Unterschied um 15 mg/dl (im niedrigen LDL-Bereich) stellte die Basis für die klinischen Effekte der Substanz dar. Im Laufe von sieben Jahren wurde die Inzidenzrate für kardiovaskuläre Ereignisse durch Ezetimib signifikant um 6,4 Prozent im Vergleich zu Placebo gesenkt (32,7 Prozent versus 34,7,  $p=0,016$ ). Auch bei drei kombinierten sekundären Studienendpunkten fiel der Unterschied zugunsten der Ezetimib-Therapie jeweils signifikant aus. Dies gilt unter anderem für die Reduktion von Koronareignissen (Koronar bedingter Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation), deren Rate 17,5 Prozent (Ezetimib) und 18,9 Prozent (Placebo) betrug ( $p=0,016$ ). Das Ergebnis dieser Studie war positiv und entsprach hinsichtlich des Effekts auf das kardiovaskuläre Risiko dem, was bei einer entsprechenden LDL-Reduktion zu erwarten war. <sup>(37)</sup>

**Mögliche Bindungswirkung des BSG-Urteils vom 01.03.2011 (B 1 KR 10/10 R) für die frühe Nutzenbewertung**

<sup>37</sup> Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. Eur Heart J 2014 Aug 7;35(30):1996-2000.

Gelegentlich wird die Bedeutung von Surrogatparametern auch unter sozialrechtlichen Gesichtspunkten diskutiert. In Fachveranstaltungen wird z.B. die Bedeutung des BSG-Urteils vom 01.03.2011 (B 1 KR 10/10 R) in diesem Zusammenhang diskutiert und erörtert, ob dieses Urteil möglicherweise eine Bindungswirkung für die frühe Nutzenbewertung haben kann. Herr Rechtsanwalt Claus Burgardt (STRÄTER Rechtsanwälte) hat eine rechtliche Würdigung dieser Fragestellung verfasst, die als Anlage beigefügt ist <sup>(38)</sup>.

Im Ergebnis kommt diese Stellungnahme zu dem Schluss, dass die Berücksichtigung von Surrogatparameter-Studien im Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung nicht ausgeschlossen ist. Gegenteiliges lässt sich auch nicht dem BSG-Urteil vom 01.03.2011 entnehmen. Dieses Urteil bezieht sich im Wesentlichen auf die Frage der „therapeutischen Verbesserung“ im Sinne des § 35 Abs. 1 b SGB V bei Arzneimitteln mit Wirkstoffen, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind. Für Arzneimittel, die **nicht** pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, widerspricht die Heranziehung der Kriterien des § 35 Abs. 1 b SGB V geltendem Recht. Vielmehr ergeben sich die maßgeblichen Kriterien aus § 35 a Abs. 3 SGB V i. V. m. § 5 Abs. 3 AM-NutzenV.

Darin ist die Berücksichtigung von Surrogatparameter-Studien in der Bewertung des Zusatznutzens nach AMNOG keineswegs ausgeschlossen. Vielmehr soll die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz erfolgen und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen (§ 5 Abs. 5 und § 7 Abs. 2 AM-NutzenV).

---

<sup>38</sup> C. Burgardt, Stellungnahme zu Surrogatparametern in der Nutzenbewertung, 4. Januar 2016

Ab I.26/ II.21	<p><u>Stellungnahme zur Berechnung der Kosten der Therapien</u></p>	
	<p>Das IQWiG sieht die Kosten bei allen Wirkstoffen mit generischem Wettbewerb als nicht korrekt berechnet an, da der Hersteller nicht den theoretischen, sondern den in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Herstellerrabatt berücksichtigt.</p> <p>Diese Kritik steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5, § 9 (7): „Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln. [...]“<sup>(39)</sup></p> <p>Da die der G-KV tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen sind, darf demnach der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V nicht regelhaft für alle Wirkstoffe mit generischem Wettbewerb abgezogen werden.</p>	
I.28/ II.21	<p>Für den Wirkstoff Colestyramin ist seit 2006 ein Festbetrag festgelegt.</p> <p>Die Berechnung der Jahrestherapiekosten sollte daher auf Basis der Höhe des aktuellen Festbetrages beruhen.</p> <p><u>Konsequenzen für die Bewertung</u></p>	
I.29/ I.33	<p>Das IQWiG berechnet die Arzneimittelkosten nach Angaben der Dosierung in den Fachinformationen neu.</p> <p>Für den Wirkstoff Colesevelam sind die Jahrestherapiekosten auf Basis des Apothekenabgabepreises abzgl. Apotheken- und Herstellerrabatt für die Dosierung 4.375 mg pro Tag unterschätzt.</p>	

<sup>39</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf)

	<p>Nach aktuellem Preis- und Produktstand (Quelle: IFA Daten, Lauer-Fischer Taxe per 1.1.2016) ergeben sich Jahrestherapiekosten von 2.736,41 € statt 2.555,00 €</p>	
<p>Ab I.21</p>	<p><b>I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>Wir kommentieren an dieser Stelle nicht die Herangehensweise des pU zur Herleitung der versorgungsrelevanten Population, wir möchten vielmehr unseren Ansatz darlegen, die <b>versorgungsrelevante Patientenpopulation</b> zu beschreiben und zu quantifizieren, die am stärksten von einem PCSK9-Inhibitor profitieren könnte.</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Der G-BA schränkt in Anlage III der AMR die Verordnungsfähigkeit von Lipidsenkern auf Patienten mit „<i>bestehender vaskulärer Erkrankung</i>“ und „<i>hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)</i>“ ein.</p> <p>Wir halten es für sinnvoll, ein analoges Vorgehen auch bei der Verordnungsfähigkeit von PCSK9-Inhibitoren zu diskutieren, bis Studienergebnisse aus randomisierten kardiovaskulären Outcomestudien vorliegen. Patienten mit höchstem kardiovaskulären Risiko (Sekundärprävention) sowie Patienten, bei denen eine Statintoleranz vorliegt, profitieren unzweifelhaft am stärksten von einer Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diese versorgungsrelevante Population könnte sich aus unserer Sicht folgendermaßen darstellen: Patienten in der <b>Sekundärprävention nach einem kardiovaskulären Ereignis</b> (definiert als „akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisations-Maßnahmen, andere diagnostizierte, klinisch relevante KHK“), <b>die trotz maximaler</b></li> </ul>	

	<p><b>Statintherapie</b> (definiert als „Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg pro Tag oder Atorvastatin 40 mg oder 80 mg pro Tag oder Simvastatin 80 mg pro Tag“), jeweils mit oder ohne weitere Lipidsenker) <b>ihre Zielwerte (70 mg/dl) nicht erreichen.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine genaue Abschätzung dieser Patientenzahl ist schwierig. Eine aktuelle Analyse auf Basis des IMS Disease Analyzers <sup>(40)</sup>, auf die wir detaillierter in der Anlage eingehen (41), ergibt ca. 42.000 Patienten in der Sekundärprävention, die trotz einer maximalen Statintherapie über 12 Monate (bei einer Compliance-Rate von mindestens 80%) noch über dem empfohlenen LDL-Zielwert von 70mg/dl liegen.</li> <li>○ Ca. 7.500 dieser 42.000 Patienten <b>liegen sogar über einem LDL-Wert von 130 mg/dl.</b> Man kann davon ausgehen, dass viele dieser <b>therapierefraktären Patienten</b> eine <b>familiäre Hypercholesterinämie</b> haben und deshalb nicht ausreichend auf Diät und intensiviertere lipidsenkende Arzneitherapie ansprechen. Zur Gruppe dieser terapierefraktären Patienten müssen auch die 1.221 Patienten (KBV Qualitätsbericht 2014), die sich derzeit mit der Indikationsstellung „schwere Hypercholesterinämie“ einer regelmäßigen Apherese-Behandlung unterziehen müssen, addiert werden.</li> </ul> <p><b>- Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Statinen (Statinintoleranz)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine sogenannte Statinintoleranz äußert sich z.B. durch Muskelbeschwerden und Laborwertveränderungen oder kann Folge von Arzneimittelinteraktionen sein. Viele Patienten können durch eine veränderte Dosierung oder Wechsel des Statins dennoch mit Statinen behandelt werden. Ca. 1.700 Patienten pro Jahr (Analyse der PMV Forschungsgruppe Universität Köln auf Basis der AOK Stichprobe Hessen in Auftrag von Sanofi 2015; Daten noch nicht publiziert) in Deutschland</li> </ul>	
--	---	--

<sup>40</sup> Becher H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D „Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies". Int J Clin Pharmacol Ther 2009; 47: 617-626

	<p>können generell nicht mit Statinen behandelt werden und benötigen therapeutische Alternativen.</p> <p>Die ausführliche Herleitung der Abschätzung der Größe der versorgungsrelevanten Population haben wir unserer Stellungnahme angehängt <sup>(41)</sup>.</p> <p>Amgen hat auf Basis des IMS DA die Zielpopulation für alle Teilanwendungsgebiete bestimmt. Auf Basis der gleichen Datenquelle (IMS DA) hat auch Sanofi Schätzungen zur Prävalenz kardiovaskulärer Hochrisikopatienten sowie zu therapierefraktären Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie durchgeführt. Für Patienten mit einer Statintoleranz wurde eine andere Datenquelle (Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen) verwendet.</p> <p>Da uns die Analyseprotokolle im Detail nicht vorliegen, können wir nur begrenzt Aussagen darüber treffen, wie die unterschiedlichen Populationsgrößen zu Stande kommen. Wir halten unsere Ansätze der <b>Herleitung der Zielpopulationen aller Teilanwendungsgebiete für plausibel, rational begründet und nachvollziehbar.</b></p>	
--	---	--

---

<sup>41</sup> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Ausführliche Herleitung der versorgungsrelevanten GKV-Population

## Literaturverzeichnis

Fachinformation CiL® 200mg, Fenofibrat

Fachinformation Cholestagel®

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)

Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012 Dec;53(12):2515-24.

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G+, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015 Mar 15;372(16):1489-99.

Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014 May 8;370(19):1809-19.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*; 33(13):1635-701.

Schulz R, Schluter KD, Laufs U (2015): Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol*; 110(2):4.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.

Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology*; 11(5):276-89.

Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65(15):1552-61.

### 5.11 Stellungnahme der CholCo e.V.

Datum	30. Dezember 2015
Stellungnahme zu	<i>Evolocumab - 2015-09-15-D-181</i>
Stellungnahme von	Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich bitte darum, dass die Patientenorganisation zur Anhörung eingeladen wird und sie über alle kommenden Anhörungen zum Thema schwerwiegende Fettstoffwechselstörung informiert wird, damit wir die Sicht der Patienten darlegen können.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

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>Anmerkung:</p> <p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>ich wende mich in meiner Eigenschaft als Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V. an Sie. CholCo e.V. ist die deutsche Patientenorganisation für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen. Unsere Organisation setzt sich für die Belange der Betroffenen ein und vertritt die Patienteninteressen. Unser Ziel ist die Sicherstellung einer optimalen medizinischen Versorgung der Menschen, die unter verschiedenen Fettstoffwechselstörungen, insbesondere den familiären Hypercholesterinämien (heterozygote und homozygote FH) leiden.</p> <p>Das IQWiG hat Evolocumab nicht als wirksames Medikament anerkannt, weil es keinen Zusatznutzen erkennen konnte. Diese Entscheidung ist für uns unverständlich. Wir möchten dies im Folgenden kurz begründen.</p> <p>Hohe und sehr hohe LDL-Cholesterinwerte im Blut gelten als hohes Risiko, frühzeitig eine kardiovaskuläre Krankheit, z. B. einen Herzinfarkt, zu erleiden. Diese Betroffenen finden sich in unserer Patientenorganisation, so daß wir die - teils massiven - Probleme bei der Diagnostik und Therapie nicht nur aus der Literatur sondern auch aus persönlichen Berichten sehr gut kennen.</p>	

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

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>Bei viele Patienten ist es trotz umfassender Therapie, inklusive der Kombinationstherapie aus verschiedenen blutfettsenkenden Medikamenten und ggf. auch plus Apherese nicht möglich, das LDL-Cholesterin so weit zu senken, wie es in den Leitlinien vorgegeben wird.</p> <p>Zudem vertragen einige Patienten die Medikamente, vorallem die Statine, nicht oder nicht der notwendigen Dosis oder Kombination. Diese Patienten können dann mit der Lipoprotein-Apherese behandelt werden, die aber nicht flächendeckend angeboten wird und zeitaufwendig ist. Die Apherese wird von den Kassen finanziert und ist meist gut verträglich, führt aber für die Betroffenen neben dem hohen Zeitaufwand für die wöchentliche Therapie oft zu weiteren Aufwendungen/Kosten (z.B. weite Anfahrtswege, Verdienstaustausfall), die nicht kompensiert werden können.</p> <p>Deswegen haben wir sehr große Hoffnung, dass die neuen Medikamente, auch die PCSK9-Inhibitoren, unsere Situation verbessern werden.</p> <p>Wir verstehen nicht, warum im Dossier nur die Studiendauer bewertet wurde und die hervorragende LDL-Senkung und die sehr gute Verträglichkeit nicht. Auch wir wollen natürlich, dass Medikamente nicht nur wirken sondern auch sicher sind. Wir wissen aber, dass viele Patienten nicht auf die Ergebnisse der laufenden Langzeit-Studien warten können. Sie sind zu krank und brauchen jetzt Hilfe. Je höher das individuelle Risiko ist, desto weniger wichtig sind Langzeit-</p>	

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

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>Daten. Außerdem sind nicht für alle Patienten-Gruppen Studien, die viele Patienten umfassen und die lange dauern, möglich. Dies trifft für die homozygote und für schwere Formen der heterozygoten FH zu. Für diese Patienten müssen andere Anforderungen gelten.</p> <p>Unserer Auffassung nach sollten möglichst viele Patienten in die laufenden und geplanten Studien eingeschlossen werden, um Langzeit-Daten zu erhalten. Allerdings gibt es auch nicht flächendeckend Studienzentren, so dass die Therapie auch außerhalb möglich bleiben muss.</p> <p>Evolocumab sollte Patienten zur Verfügung stehen, die ein hohes oder sehr hohes Risiko haben. Die Verschreibung sollte erfolgen, wenn alle anderen Therapie-Möglichkeiten ausgeschöpft sind und der Arzt mit dem Patienten Nutzen und Risiko individuell besprochen hat.</p> <p>Schlußbemerkung:</p> <p>Anders als es im Dossier steht, wurden wir <u>nicht</u> um eine Stellungnahme gebeten („Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen <i>vorgesehen</i>. Diese Einbindung <i>sollte</i> die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen</p>	

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

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>umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.“). Wir sind als noch sehr kleine Organisation sehr aktiv und halten es für richtig und extrem wichtig, auch die Patienten-Sicht zu berücksichtigen, weshalb dieser Kommentar des Dossiers für uns sehr befremdlich ist.</p> <p>Wir bitten Sie, sich dafür einzusetzen, dass Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörung, die mit den bislang verfügbaren Medikamenten nicht ausreichend zu behandeln sind, in Deutschland künftig die Chance der zusätzlichen Therapie und so der besseren Behandlung erhalten können, um schwere Herz-Kreislauf-Ereignisse zu vermeiden. Bitte helfen Sie, dass Evolocumab in Deutschland verfügbar bleibt und die Kosten dafür von den Krankenkassen übernommen werden.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen, Michaela Wolf</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des **Gemeinsamen Bundesausschusses** hier: **Evolocumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. Januar 2016

von 10.03 Uhr bis 11.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Amgen GmbH:**

Herr Dr. Fraass  
Herr Dr. Kropff  
Herr Dr. Grajer  
Herr Dr. Michailov

**Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Aegerion Pharmaceuticals GmbH:**

Frau Dr. Art  
Frau Dr. Helk

**Angemeldete Teilnehmer für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Burgardt  
Frau Marquardt

**Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

**Angemeldete Teilnehmerin für die LMU Klinikum der Universität München:**

Frau Dr. Vogt

**Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e. V. (DGAF):**

Herr Prof. Dr. Lorkowski

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

Herr Prof. Dr. Klör  
Herr Prof. Dr. Grützmacher

**Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Laufs  
Herr Prof. Dr. Nowak

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Mahn  
Herr Volz

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Gebhardt  
Herr Prof. Dr. Paar

**Angemeldete Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

**Angemeldete Teilnehmerin für das Stoffwechsel-Centrum der Charité Berlin:**

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

**Angemeldeter Einzelsachverständiger:**

Herr Prof. Dr. Klose

## **Angemeldete Teilnehmer für die DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen:**

Frau Dr. Otte

Herr Prof. Dr. März

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute Anhörungstermin im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens frühe Nutzenbewertung Evolocumab. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Dezember 2015, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind. Ich muss die für das Protokoll jetzt alle aufzählen. Stellung genommen haben zum einen – das ist klar – Amgen als pharmazeutischer Unternehmer, weiter CholCo e. V., Aegerion Pharmaceuticals und gemeinsam eine Anzahl ausgewählter Lipid-Ambulanzen, namentlich Frau Professor Dr. Gouni-Berthold, Köln, Herr Professor Dr. von Eckardstein, Zürich, Herr Professor Dr. Klose, Bremen, Frau Dr. König, Bremen, Frau Dr. Otte, Münster, Herr Professor Dr. Parhofer, München, Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen, Berlin, Herr Professor Dr. Steinmetz, Andernach, Frau Dr. Vogt, München, Herr Professor Dr. Weingärtner, Oldenburg, Herr Professor Dr. Windler, Hamburg. Eine Stellungnahme abgegeben haben ebenfalls Pfizer Pharma GmbH, DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., die Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, der Verband der forschender Arzneimittelhersteller, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die DGFF, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die DGK und Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Von den Stellungnehmern sind anwesend Herr Dr. Grajer, Herr Dr. Fraass, Herr Dr. Kropff und Herr Dr. Michailov von Amgen, Frau Dr. Art und Frau Dr. Helk von Aegerion, Herr Burgardt und Frau Marquardt vom BPI, Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Wieland von der DDG, Frau Dr. Vogt vom LMU Klinikum der Universität München, Herr Professor Dr. Lorkowski von der DGAF, Herr Professor Dr. Klör und Herr Professor Dr. Grützmacher von der DGFF, Herr Professor Dr. Laufs und Herr Professor Dr. Nowak von der DGK, Herr Dr. Mahn und Herr Volz von Pfizer, Herr Professor Dr. Paar und Herr Gebhardt von Sanofi, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa, Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen, Herr Professor Dr. Klose sowie Frau Dr. Otte und Herr Professor Dr. März für die DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst ein geschäftsleitender Hinweis, den Sie alle kennen. Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Vor diesem Hintergrund bitte jeweils Namen, entsendende Institution, pharmazeutisches Unternehmen nennen, das Sie vertreten, und das Mikrofon benutzen.

Wir werden uns heute relativ intensiv mit der Dossierbewertung des IQWiG beschäftigen müssen. Für mich stellen sich zwei, drei grundsätzliche und dann auch zwei, drei konkrete Fragen. Zum einen geht es um den Stellenwert des LDL-C und seine Patientenrelevanz und die Frage, ob es sich für die hier in Rede stehenden Populationen um ein valides Surrogat handelt. Was ist nach 12 Wochen Studiendauer ableitbar? Welche Endpunkte werden in den laufenden Studien zum kardiovaskulären Outcome erhoben? Wann ist mit Ergebnissen zu rechnen? Dies ist relativ wichtig für die Frage der Befristung. Mit Blick auf die von den Fachgesellschaften abgegebenen Stellungnahmen, die uns vorliegen: Für welche der unterschiedlichen

Patientengruppen wird hier bei dem in Rede stehenden Wirkstoff ein echter Medical Need gesehen? Das ist für mich eine ganz wichtige Fragestellung, denn ich glaube, ohne dem Ergebnis der Anhörung vorgeifen zu wollen und zu können: Hier nach dem Motto anzutreten, alle, die ein Cholesterinproblem haben, versorgen wir mit dieser Wirkstoffklasse, wäre sicher nicht nur unökonomisch, sondern wahrscheinlich auch medizinisch nicht angezeigt. Mir geht es darum, dass wir heute versuchen, vielleicht eine Patientengruppe zu definieren, bei der man sagen kann, da gibt es trotz aller Unwägbarkeiten möglicherweise eine medizinische Notwendigkeit, um eine Behandlungsoption für diese Patienten zu erhalten. Das sind die Punkte, die mich in erste Linie interessieren würden. Dem steht natürlich nicht entgegen, dass vonseiten der Bänke und der Stellungnehmer noch andere Punkte in den Fokus gerückt werden.

Ich würde vorschlagen, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also Amgen, die Möglichkeit geben, zwei, drei aus seiner Sicht wichtige Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG zu sagen, und dass wir dann in ein munteres Frage-und-Antwort-Spiel eintreten. Wer möchte für Amgen beginnen? – Herr Dr. Kropff, bitte schön.

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, während dieser Anhörung die wesentlichen offenen Punkte dieses Verfahrens, die Sie alle schon angesprochen haben, die sich auch mit den Dingen decken, die wir gern diskutieren würden, mit den Anwesenden diskutieren zu können. Zunächst möchte ich meine Kollegen und mich kurz vorstellen: Dr. Grajer ist der Leiter Marktzugang und Erstattung, Dr. Michailov ist Arzt und Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie und Autor des Nutzendossiers, Dr. Fraass ist Internist und Abteilungsleiter Kardiologie und Nephrologie bei Amgen, ist langjährig auch international in Planung und Durchführung des Evolocumab-Studienprogramms involviert, und ich selber, Stefan Kropff, bin Arzt und Medizinischer Direktor bei Amgen.

Wir sprechen heute zu Evolocumab, Handelsname Repatha, einem monoklonalen Antikörper gegen PCSK9, dessen zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel erst 2003 entdeckt wurde. Nur 12 Jahre später, also Mitte letzten Jahres, kam mit Repatha die erste zielgerichtete Therapie in die Klinik, die zusätzlich zu maximaler Statintherapie eine LDL-Senkung um über 60 Prozent erreicht, bei Sicherheit auf Placeboniveau. In diesem Jahr erwarten wir bereits die Ergebnisse einer sehr großen Outcome-Studie. Somit sprechen wir heute zu einem sicher besonderen Erfolg translationaler Forschung. Über 1.200 Patienten aus Deutschland waren am klinischen Programm zu Evolocumab beteiligt.

Wir nehmen kurz Bezug auf die Studienlaufzeit der pivotalen Studien des Dossiers – dem Hauptkritikpunkt des IQWiG – und schlagen vor, den Großteil der heutigen Diskussion auf die offen gebliebenen Punkte zu fokussieren.

Dazu vier Thesen vorab: Erstens. LDL-C-Senkung ist ein valider, patientenrelevanter Endpunkt. Zweitens. Es gibt eine Versorgungslücke mit Bedarf an hochpotenten Lipidsenkern zusätzlich zu bisherigen Optionen. Drittens. Repatha kann diese Lücke schließen. Viertens. Repatha bietet einen Zusatznutzen – insbesondere für eine pragmatisch definierbare Hochrisikopopulation. Dieser sollte auch schon vor dem Vorliegen der Outcome-Daten anerkannt werden

Zunächst zur Dauer der pivotalen Studien zu LDL-C. Das IQWiG kritisiert vor allem die mit 12 Wochen zu kurze Studienlaufzeit des pivotalen Programms und bezieht sich dabei auf eine EMA-Empfehlung von 2013. Diese schließt allerdings weiterhin die Möglichkeit von 3-Monats-

Studien ein. Die Laufzeit der pivotalen Studien wurde explizit mit der EMA zusammen definiert und mündete in der bekannten Zulassung.

Wir bedauern, dass unser Dossier aus diesem formalen Grund inhaltlich nicht beurteilt wurde. Der Effekt von Repatha auf LDL-C tritt infolge der ersten Injektion umgehend ein – mit Maximum nach etwa zwei Wochen – und ist unter Langzeitgabe ohne Einschränkungen auch nach zwei Jahren noch voll erhalten. Die Langzeitwirksamkeit auf LDL-C und die Langzeitsicherheit sind dabei auch aus den im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme präsentierten Studien valide zu beurteilen. Es gibt also keinerlei Zweifel am umgehendem und dauerhaft anhaltenden Effekt von Repatha auf LDL-C.

Das IQWiG hat wegen der kritisierten Laufzeit eine „Prüfung der Patientenrelevanz einzelner Endpunkte ... nicht vorgenommen“. Wenn allerdings eine Studiendauer von 12 Wochen mit erhaltenem Langzeiteffekt auf LDL-C als akzeptabel gilt, stellt sich die eigentliche Frage nach der Patientenrelevanz von zusätzlichen LDL-C-Senkungseffekten durch Repatha. Daher erlauben Sie uns, vier robust untermauerte Thesen vorzutragen.

Erste These: LDL-C-Senkung ist ein valider, patientenrelevanter Endpunkt.

An der unmittelbaren, kausalen Beziehung zwischen der Langzeitexposition gegenüber hohem LDL-C und dem Eintritt von kardiovaskulären Ereignissen bestehen keine begründbaren Zweifel. LDL-C-Senkung ist derjenige Surrogatparameter, der am besten und umfangreichsten für viele Therapieansätze untersucht wurde. Es ist daher auch weltweit bei Zulassungsbehörden, Fachgesellschaften, Wissenschaftlern und Klinikern akzeptiert. Outcome-Daten vor allem der Statinstudien haben die seit vielen Jahren bestehenden Zielwerte – < 100 mg/dl oder < 70 mg/dl – in Leitlinien etabliert.

Der G-BA hat LDL-C in der Vergangenheit bereits als patientenrelevant eingestuft: Den Entscheidungen zur Apherese und Ezetimib lagen jeweils LDL-Effekte, keine Daten zu Morbidität und Mortalität zugrunde. Auch in der kürzlich durch den G-BA erfolgten Bewertung der Sebelipase alpha wurde der Endpunkt LDL-C als patientenrelevant eingestuft und in der Bewertung berücksichtigt. In der Entscheidungspraxis hatte der Endpunkt LDL-C also durchaus schon Akzeptanz.

Es gibt auch Therapieansätze zur LDL-C-Senkung, die bisher keinen überzeugenden Nachweis einer Morbiditäts-/Mortalitätsreduktion erbracht haben: Fibrate, Nikotinsäure, Östrogene, CETP-Inhibitoren. Diese hatten entweder einen wenig ausgeprägten Effekt auf LDL-C, wiesen bedeutsame ungünstige Nebeneffekte auf, zum Beispiel Induktion von Bluthochdruck oder von Thromboembolien oder beides. Diese gescheiterten Ansätze stellen daher die LDL-Beziehung nicht infrage. Keines dieser Medikamente spielt klinisch eine wesentliche Rolle.

Statine funktionieren letztlich über die Hochregulation der LDL-Rezeptor-Dichte auf der Leberzelle, Ezetimib bekanntlich durch die gezielte intestinale Resorptionshemmung. Für beide Ansätze schlug sich die LDL-C Senkung auch in weniger kardiovaskulären Ereignissen nieder, bei Statinen auch in geringerer Mortalität.

Der Effekt von Repatha kommt ebenfalls durch eine erhöhte LDL-Rezeptor-Dichte auf Leberzellen zustande, zusätzlich zu den bereits erheblichen Statineffekten. Er übertrifft dabei den LDL-C-senkenden Effekt von Statinen und Ezetimib deutlich. Ein abträglicher Nebeneffekt, eine sogenannte Off-Target-Toxizität, ist bei Repatha bisher – auch unter langer Anwendung – nicht beschrieben worden.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist zudem die genetische Validierung, die für PCSK9 beobachtet wurde und die für keinen der eben genannten „gescheiterten“ Ansätze existiert: Patienten, die mit Mutationen, mit Minderung oder Verlust von PCSK9 geboren werden, die sich lebenslang auswirken können, zeigen sowohl geringere LDL-Spiegel als auch weniger kardiovaskuläre Ereignisse, Patienten mit Mutationen mit erhöhter PCSK9-Aktivität das genaue Gegenteil.

Wir sind daher der Auffassung, dass die LDL-C Senkung über diesen Wirkweg bereits ausreichend validiert ist und Grundlage eines Zusatznutzens sein sollte. Den definitiven Beweis, in welchem Ausmaß die Rate kardiovaskulärer Ereignisse durch Repatha gesenkt werden, erbringt die FOURIER-Studie: Diese läuft bereits seit drei Jahren, ist ereignisgetrieben und beobachtet 27.564 Patienten. Ergebnisse werden im zweiten Halbjahr dieses Jahres erwartet, also noch vor Abschluss dieses einjährigen AMNOG-Verfahrens. Wir sind hier also auf den allerletzten Metern. Schon jetzt weisen prospektiv geplante Sicherheitsanalysen gepoolter Ereignisse der pivotalen Programme beider verfügbarer PCSK9-Inhibitoren konsistent und unabhängig voneinander darauf hin, dass mit diesem Wirkansatz eine erhebliche Senkung der Rate der kardiovaskulären Ereignisse erreicht werden könnte.

FOURIER wird also die Quantifizierung des LDL-C-Effekts auf Outcomes erlauben, wobei aus unserer Sicht LDL-C bereits jetzt ausreichend validiert ist. Wir würden daher in diesem Verfahren eine Lösung für sachgerecht halten, die dieser Situation auch aus Patienten- und Arzt-sicht gerecht wird und eine Kontinuität in der Behandlung mit Repatha für Betroffene erlaubt.

Zweite These: Es gibt eine Versorgungslücke mit Bedarf an hochpotenten Lipidsenkern zusätzlich zu bisherigen Optionen.

Trotz rückläufiger Tendenz gehen 40 Prozent aller Todesfälle in Deutschland auch heute noch auf kardiovaskuläre Ereignisse zurück – etwa 1.000 pro Tag. Dazu kommen noch täglich etwa 1.500 nichttödliche Ereignisse, Infarkte und Schlaganfälle, mit bekanntlich teils dramatischen Folgen für Patienten und deren Angehörige, wie eingeschränkte Lebensqualität, Abhängigkeit, Pflegebedürftigkeit, Angst vor Folgeereignissen oder Sekundärkomplikationen.

Als modifizierbarem kausalem Risikofaktor für die Grunderkrankung kommt LDL-C eine besondere Rolle zu. Statine haben in den letzten 25 Jahren aufgrund ihrer Potenz den wesentlichen therapeutischen Fortschritt in der Patientenversorgung gebracht, sind generisch verfügbar und weit verbreitet.

Umso ernüchternder ist, wie viele Patienten in Deutschland trotz intensiver lipidsenkender Therapie die Zielwerte derzeit nicht erreichen können: über 45.000 Sekundärpräventionspatienten, für die das Leitlinienziel 70 mg/dl gilt, liegen zum Beispiel über 160 mg/dl. Dies ist insbesondere inakzeptabel bei Hochrisikogruppen wie den familiären Formen homozygoter oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die ihre Erstereignisse häufig vor dem 40. Lebensjahr erleiden, und Patienten mit Begleiterkrankungen, deren Risiko mit deren Anzahl an Ereignissen erheblich steigt. Eine besondere Gruppe sind die etwa 1.200 bis 1.500 Patienten, die derzeit mit LDL-C-Apherese behandelt werden, und die um ein Vielfaches größere Anzahl Patienten, die für dieses invasive und sehr teure Therapieverfahren nach den bestehenden Kriterien infrage kommen. Für diese Höchstisikogruppen besteht insbesondere ein dringender Handlungsbedarf für leitliniengerechtere Zielwerterreichung; zum ersten Mal überhaupt haben viele dieser Betroffenen mit Repatha die Chance, Leitlinienziele zu erreichen und ihr Risiko besser zu kontrollieren.

Dritte These: Repatha kann diese Lücke schließen.

Die Datenbasis zu Repatha ist bereits jetzt sehr umfangreich, über 6.000 Patienten aus pivotalen Studien liegen zugrunde. Das Bedeuten an diesem Datenset ist die große Konsistenz der Senkung von LDL-C, unabhängig von Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Komorbiditäten, Risikoprofil, Art und Intensität der Begleitmedikation sowie den Baseline-LDL-C-Werten. In der konsolidierten Safety-Datenbank liegt das Verträglichkeitsprofil von Repatha auf Placeboniveau. Es wurden keine neuen Toxizitäten beschrieben. Eine Überdosierung ist quasi unmöglich, Interaktionen mit anderen Medikamenten spielen keine Rolle, da keine Leberstoffwechsellagerung stattfindet, Abbau und Ausscheidung erfolgen weder über die Leber noch über die Niere. Bis heute sind keine neutralisierenden Antikörper bei Patienten, die Repatha erhielten, gefunden worden – ein Beleg für die Qualität des Antikörpers.

Die LDL-C-Effekte sind erheblich: eine Senkung im Durchschnitt um über 60 Prozent zusätzlich zu Statinen. Selbst bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie mit beträchtlicher LDL-Rezeptor-Dysfunktion werden im Schnitt noch 30 Prozent Senkungseffekt erzielt – das alles bei sehr guter Verträglichkeit. Für viele Hochrisikopatienten, die mit bisherigen Ansätzen nicht einmal in die Nähe von Zielwerten kommen konnten, ist dies sicher ein Durchbruch.

Wir sind daher fest davon überzeugt, dass die Einführung von Repatha in Deutschland unmittelbar nach Erteilung der Zulassung notwendig war, um den klaren therapeutischen Bedarf auch vor den Outcome-Ergebnissen adressieren zu können und Zugang für schwerstbetroffene Patientengruppen zu ermöglichen.

Vierte These: Repatha bietet einen Zusatznutzen – insbesondere für eine pragmatisch definierbare Hochrisikopopulation –, dieser sollte auch schon vor dem Vorliegen der Outcome-Daten anerkannt werden.

Wir glauben, dass die beantragten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die drei im Dossier dargestellten und bewertbaren Patientengruppen auf Basis der LDL-C Senkung als valider, patientenrelevanter Endpunkt für diesen Wirkansatz gerechtfertigt sind.

Der definitive Beweis bezüglich Ausmaß des Effekts auf Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte wird mit der FOURIER-Studie noch vor Abschluss dieses einjährigen AMNOG-Verfahrens erbracht werden. Bis dahin wird ein zurückhaltendes Verschreibungsverhalten der Ärzte erwartet und die infrage kommenden Patienten mit Bedacht aus Hochrisikogruppen gewählt, trotz breiter Zulassung der EMA.

In unserem Dossier haben wir Vorschläge zu Patientengruppen mit dem höchsten Bedarf an zusätzlichen Therapien gemacht, bei denen das Abwarten der Outcome-Ergebnisse uns und vielen Ärzten als nicht vertretbar erscheint. Kurzgefasst sind das Patienten, die mit individuell ausgereizter Statintherapie und einem Hoch- oder Höchstisikoprofil immer noch weit entfernt von ihrem Zielwert bleiben, wie zum Beispiel Kandidaten für eine LDL-Apherese, Patienten mit heterozygoter oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Sekundärpräventionspatienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, Komorbiditäten und/oder erheblicher Erkrankungsdynamik.

Unsere vier Thesen zusammenfassend sind wir fest davon überzeugt, dass die LDL-C-Senkung ein valider, patientenrelevanter Endpunkt ist, ein erheblicher Bedarf an Zusatztherapien bei ausgereizten Statinpatienten ohne Chance auf Zielwerterreichung besteht, Repatha diesen

Bedarf decken kann und einen Zusatznutzen wie im Dossier dargelegt auf Basis der erheblichen LDL-C-Effekte verdient.

Hiermit danken wir für die Möglichkeit, die Diskussion zu eröffnen, und freuen uns auf den Dialog mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Kropff. – Eine Frage zu Beginn von mir an die Praktiker. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist gerade mehrfach den Begriff einer pragmatisch zu definierenden Hochrisikogruppe verwendet worden. Das zieht sich auch durch die Stellungnahmen. Mir geht es, ohne damit irgendeiner Diskussion vorweggreifen zu wollen, um die Frage: Wie würden Sie eine solche pragmatisch zu definierende Risikogruppe umschreiben? Wie lange müsste ein erfolgloses Bemühen, einen bestimmten Zielwert – 130 mg/dl oder wer weiß was – zu erreichen, vor einer möglichen Therapie mit dem hier in Rede stehenden Wirkstoff außerhalb der familiären Fälle dann möglicherweise definiert sein?

Ich habe eine zweite Frage, die mich interessiert und die in den Stellungnahmen etwas wackelig beantwortet wird. Wir haben mehrfach über die Apherese gesprochen. Wie muss ich mir das vorstellen? Könnte Evolocumab bei den Apheresepatienten, die wir kennen, die Apherese komplett ersetzen, oder käme es nur zu einer Add-on-Therapie verbunden mit einer Reduktion der Apheresefrequenz? Das ist eine ganz wichtige Frage, die man auch mit Blick auf die Wirtschaftlichkeit stellen muss. Wir hatten vor einiger Zeit eine Anhörung in ähnlichem Behuf in einer anderen Wirkstoffklasse, wo das offengeblieben ist. Das ist eine ganz wichtige Fragestellung. Da hätte ich gern ein Votum von irgendeinem der Praktiker, das sich die anderen dann möglicherweise zu eigen machen. Wer möchte? – Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Sie haben zuletzt die Apheresepatienten angesprochen. Wir können Ihnen schon aus unserer jetzigen Erfahrung sagen, dass es einen Teil Apheresepatienten gibt, die im Moment nicht mehr apherisiert werden, weil sie mit dem Präparat PCSK9 behandelt werden. Es gibt aber auch einige Patienten, bei denen ich mich abwartend dazu äußern möchte, ob wir da ganz aus der Apheresefrequenz herauskommen. Das kann ich noch nicht genau sagen, jedenfalls von den Patienten, die ich behandle. Da sind wir im Moment in größere Intervalle gegangen. Aber es ist ein signifikanter Fortschritt. Ich muss Ihnen sagen, ich komme jetzt aus der Ambulanz, und ich hatte gerade eben einen Patienten, der nicht mehr an der Apherese ist, gesehen. Ich kann das so zitieren. Der sagte: „Das ist für mich ja ein ganz neues Leben.“ Es ist wirklich enorm, wie diese neue Substanzklasse wirkt. Das hatten wir bisher mit keiner anderen Substanz und auch nicht in der Kombination mit anderen Substanzen bei diesen wirklich Hochrisikopatienten erreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage und etwas konkreter. Sie haben gesagt, bei einigen kann es ersetzen, bei anderen vielleicht die Frequenz vermindern. Kann man das nach der relativ kurzen Zeit des Einsatzes quantifizieren? Wir veröffentlichen das nicht und sagen, Frau Professor Steinhagen-Thiessen hat es verbindlich erklärt. Einfach dass ich ein Gefühl dafür habe, denn Eiertänze aller Art sind immer schön, aber ich habe gern ein gewisses Bauchgefühl.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Ich kann Ihnen das natürlich noch nicht in Zahlen und Daten sagen, aber weil heute diese Sitzung ist, habe ich Sonnabend/Sonntag mit meinen Mitarbeitern alle Akten noch einmal durchgewälzt, die wir haben. Ich kann Ihnen auch

gerne sagen, wie es bei den Nichtapheresepatienten derzeit ist. Da habe ich genaue Zahlen von den ersten, die wir ausgewertet haben. Aber zurück zur Apherese. Die Zahl meiner Apheresepatienten dieser Patientengruppe ist deshalb nicht so groß, weil wir aus vielerlei Gründen gar nicht alle, die bei uns aufschlagen und eine Apherese brauchen, selbst apherisieren können. Die, die bei uns apherisiert werden, sind meistens noch Leute mit einem ganz besonderen Risiko oder auch mit Lp(a) und zusätzlichen Gerinnungsstörungen usw. Das ist noch einmal die Selektion aus den Apheresepatienten. Aber bei denjenigen, die bei uns die Indikation Apherese bekommen haben und auch in der Stadt apherisiert werden, da kann ich Ihnen auf den Schlag mindestens fünf oder sechs Patienten nennen, die jetzt nicht mehr an der Apherese sind. Jetzt wollen Sie wissen, von wie vielen. Auch das kann ich Ihnen im Moment nicht sagen. Aber so, wie ich es erlebe, wenn es eine reine Hypercholesterinämie ist und die Leute heterozygot oder auch durch eine Statinunverträglichkeit, und zwar eine komplette Statinunverträglichkeit, betroffen sind, dann ist es sicher eine erhebliche Menge. Wenn Sie nach Bauchgefühl fragen, dann würde ich hier und heute sagen, es ist mit Sicherheit die Hälfte der Patienten, die in diese Schublade gehören.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Laufs, bitte.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Ich würde denken, es sind zwei Drittel der Patienten mit LDL-Apherese. Die sind in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Eine junge Frau, die ich letzte Woche behandelt habe, 45 Jahre alt, eine Schwester vor ihren Augen mit 41 Jahren am Herzinfarkt verstorben, nachgewiesene LDL-Rezeptor-Mutation, gerade einen neuen Job gefunden, jetzt wieder verloren aufgrund der regelmäßigen Apherese, kommt mit einem schwer entzündeten Shuntarm zu uns und ist uns tatsächlich um den Hals gefallen, als sie gehört hat, dass es ein Verfahren gibt, das sie davon befreit, und hat jetzt unter Evolocumab ein mittleres LDL von 80 mg/dl, was wesentlich stabiler und für die Einstellung wesentlich besser ist, als es je zuvor an der Apherese war.

Zur zweiten Frage, die Sie gestellt haben, zur Quantität und wie man sie eingrenzt. Wir haben uns in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – auch mit vielen Kollegen, die heute nicht hier sind – ausführlich Gedanken gemacht, um das zu besprechen. Wir sehen da eine Stufen-therapie. Stufe eins ist der Lebensstil, Stufe zwei sind die Statine in maximal verträglicher Dosierung. Bei Problempatienten – das war Ihre Frage – mit Unverträglichkeiten ist da ein mehrmonatiges Vorgehen erforderlich – wir haben das im *Deutschen Ärzteblatt* im letzten Jahr referiert –, um tatsächlich sauber die maximal verträgliche Dosierung zu ermitteln. Dann kommt für einzelne Patienten als dritte Stufe die Kombinationstherapie mit Ezetimib oder Austauschharzen hinzu. Für ausgewählte, selektionierte Patienten, die, wenn wir von 70 mg/dl ausgehen, im Bereich von mehr als dem Doppelten davon liegen, um mich als Experte, als Arzt, festzulegen, würden wir jetzt, bevor wir die FOURIER-Daten sehen können, ein solches Therapieprinzip in Erwägung ziehen und sehen da aber auch eine Bedeutung dafür, weil wir da mit dem Rücken an der Wand stehen und keine anderen Möglichkeiten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also im Prinzip so 130, 140 mg/dl wäre der Scheidewert. Wenn Sie sagen, das Doppelte von 70, dann wären wir bei 140.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Richtig. Das ist jetzt eine ärztliche Expertenmeinung zum derzeitigen Stand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Auch wir hatten uns Gedanken darüber gemacht und hatten dann intern, jetzt nicht hier im Unterausschuss Arzneimittel, überlegt, es könnte bei 130 oder 140 landen. – Frau Dr. Otte.

**Frau Dr. Otte (DACH-Gesellschaft):** Ich spreche auch für die Lipid-Ambulanz der Universität Münster. Wir haben zurzeit zehn Patienten an der Lipidapherese. Es geht auch um den Alltag dieser Leute. Es gibt drei, die wirklich eine deutliche Depression haben, dass sie sozusagen einer Maschine ausgeliefert sind, bei aller Freude darüber, dass die Ereignisse nun einmal weniger geworden sind, und fragen aktiv nach der Alternative PCSK9-Hemmer. Ich habe jetzt zehn Patienten unter PCSK9-Hemmern, denen ich eigentlich eine Lipidapherese vorgeschlagen hatte, insbesondere weil ich Ihnen auch erklärt habe, wir haben noch keine Endpunktstudien, und wir haben 30 Jahre Erfahrung mit der Lipidapherese. Alle haben sich für den PCSK9-Hemmer entschieden. Ich kann noch nicht bei allen etwas über das Ansprechen sagen. Bei der Hälfte habe ich jetzt Werte auch nach fünf Injektionen mit 60-prozentiger Senkung. Einige haben davon wirklich schwere Statintoleranzen. Ich habe auch alle Medikamente durchprobiert. Ich bin da sehr pragmatisch, dass ich nicht nur zwei ausprobiere, und sie wirken nicht, sondern die haben wirklich die maximale Zahl an Therapieversuchen hinter sich. Erstaunlicherweise – ich hätte es nicht gedacht – wird es sehr gut vertragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Klör.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Es ist Folgendes zu sagen. Es gibt auch nach Empfehlung und Vorschlag des G-BA seit einigen Jahren ein Lipidapherese-Register, das regelmäßig jährliche Ergebnisse publiziert, die generell verfügbar sind. Es gibt von 2014 den neuesten Bericht von etwa 1.000 Patienten, die regelmäßig in dieses Register eingeschlossen werden, mit entsprechenden Ergebnissen auch der positiven Wirkung der Apherese. In diesem Zusammenhang ist relevant und interessant: Trotz einer maximalen Apheresetherapie liegt die Hälfte der Betroffenen noch über 110 mg/dl – unter der Apherese. Das heißt, es gibt jede Menge Patienten – das wären mindestens 500 Leute –, die eigentlich eine kombinierte Therapie benötigen, da alle eine schwere koronare Herzkrankheit haben, die da eingeschlossen sind. Umgekehrt könnte man sagen, vielleicht die Hälfte der Patienten kann man dann von vornherein so abschätzen, dass das mit dem PCSK9-Antikörper machbar wäre. Das sind nun schon relativ große Zahlen. Es sind insgesamt 1.000 Patienten, die dort beobachtet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Sie sagen also, anders als Professor Laufs gesagt hat, 130 mg/dl oder 140 mg/dl wäre zumindest für eine Übergangszeit nicht tolerabel, sondern wenn unter Apherese eine Senkung nur auf 110 mg/dl möglich ist, müsste eben noch eine Add-on-Therapie stattfinden. Insofern haben wir da eine etwas differenzierte Darstellung aus dem Kreise der Wissenschaftler. – Herr Professor März.

**Herr Prof. Dr. März (DACH-Gesellschaft):** Ich möchte die Ausführungen von Uli Laufs im Wesentlichen unterstützen. Ich gehe davon aus, dass wir durch konsequente Anwendung von PCSK9-Antikörpern zwei Dritteln aller Apheresepatienten konservativ, also mit Antikörpern, behandeln können. Ich gehe davon aus, dass es etwa drei Monate dauern wird, bis ein praktischer Arzt die Optionen konventioneller Therapien ausgetestet hat, die maximal verträgliche lipidsenkende Therapie getestet hat. Ich möchte insofern als Ergänzung eine Fußnote zu dem machen, was Kollege Laufs sagte, was die Auswahl der Patientenpopulation anbelangt. Das LDL-Cholesterin als Interventionsschwelle ist wichtig, aber hinzu kommt die klinische Situation,

das heißt die Komorbiditäten. Ich möchte in diesem Zusammenhang auf unsere Stellungnahme verweisen, in der wir uns auch schon auf bestimmte Komorbiditäten, die mit extremer Risikosteigerung einhergehen, festgelegt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Sie haben auch aus Sicht der Patienten eindrücklich geschildert, wie sich die Lebensqualität in Ihrer Outcome-Studie verbessert. Können Sie da die Population – ich nehme es an – nach den Risikogruppen unterscheiden – es ist eine relativ große Studie mit vielen Patienten –, nach Lp(a)-Apherese? Eine zweite Frage. Können Sie auch Aussagen zur Lebensqualitätsverbesserung machen? Gibt es noch andere Outcomes aus der Studie, die uns interessieren könnten?

Die Apherese – es wurde angesprochen – ist ein Antragsverfahren. Müsste man die Qualitätsinstrumente mit diesem neuen Wirkstoff noch verändern, oder reicht das, was da ist? Man könnte die Daten zum Beispiel im nächsten Jahr gut auswerten, und dann müssten Auswirkungen auf das Antragsverfahren sichtbar sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Zur Lebensqualität. Soweit mir bekannt ist, haben wir jetzt eine Publikation, die das Thema Lebensqualität bei Apheresepatienten untersucht hat. Das ist die einzige, die ich aus Deutschland und aus englischen Publikationen kenne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich dachte eigentlich an die Outcome-Studie, die Sie noch publizieren.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Das wurde extra gemacht, unabhängig von den vorhin genannten Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Herr Kropff.

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Die Frage bezog sich auf die FOURIER-Studie. Das ist keine Apherese studie, aber wir können diese große Studie, wenn Sie wollen, kurz beschreiben.

**Frau Teupen:** Können Sie zum Beispiel Aussagen machen, dass Patienten in der Subgruppe, die eine Apherese bekommen haben, eine verbesserte Lebensqualität durch weniger Apherese bzw. keine Apherese aufweisen? Können Sie das mit Ihren Daten darlegen?

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Aus den Daten der FOURIER-Studie werden wir das nicht darlegen können, weil sie keinen Fokus auf Apherese hat. Es wird allerdings eine spezifische Apherese studie derzeit durchgeführt, und daraus werden wir solche Aussagen machen können. Aber die ist natürlich erheblich kleiner und hat nicht fast 28.000 Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu, Herr Professor Paar von Sanofi.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Es läuft im Moment eine randomisierte Apherese studie mit einem anderen Anti-PCSK9-Inhibitor, und dann wird man die Frage, die Sie, Herr Hecken,

gestellt haben, wie viele Patienten man von der Apherese befreien kann, oder bei wie vielen die Frequenz heruntergeht, sicherlich in einem RCT-Setting beantworten. Das wird im Endergebnis im März dieses Jahres, also in ganz kurzer Zeit, vorlegbar sein. Wir haben uns bei der Planung dieser Studie auch das Thema Lebensplanung angeschaut. Das ist kein leichtes Thema, denn es gibt keinen spezifischen Fragebogen für die Apheresepatienten. Es laufen im Moment einige Befragungen von Patienten. Die Patienten sind sich der Tatsache, wie wichtig die LDL-C-Senkung ist, so immens bewusst, dass, wenn man die Fragen nach Lebensqualität stellt, dies in den Hintergrund tritt. Sie sagen definitiv, für uns ist das Wichtigste, dass das LDL-C gesenkt wird. Wir sind bei der Studie aber trotzdem gespannt, wie dann die Ergebnisse in dem Moment sind, wo die Patienten wirklich von der Apherese befreit werden oder weniger häufig hinmüssen. Im März haben wir da genauere Daten. Ihre quantitativen Fragen, Herr Hecken, sind dann auch über RCT zu beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir haben im Vorgriff auf die Anhörung, die wir in drei Monaten haben werden, rekurriert, aber Danke trotzdem für den Hinweis, Herr Professor Paar. – Herr Professor Grützmacher, dazu.

**Herr Prof. Dr. Grützmacher (DGFF):** Ich habe eine Lipid-Ambulanz in Frankfurt und betreue ungefähr 35 Apheresepatienten, manche davon schon über 20 Jahre. Ich glaube, man braucht keine Beschreibung der Lebensqualität und man braucht auch keine Studie, um zu ermessen, was es heißt, nicht mehr an die Apherese zu müssen. Das beschreibt sich einfach dadurch, dass man drei Stunden in ein Krankenhaus oder in eine Dialysepraxis geht, den Arm hinhält, zwei Nadeln bekommt und fernsieht und eine Behandlung bekommt, die nicht wehtut, die auch nicht belastend ist, aber sie kostet Sie drei Stunden Zeit. Wir haben all unseren Patienten angeboten, ob sie von der Apherese weggehen oder eine Kombination mit PCSK9-Hemmern machen. Viele Patienten fragen uns, ob wir garantieren können, dass sie genauso sicher vor kardiovaskulären Ereignissen geschützt sind, oder nicht. Das können wir heute einfach noch nicht. Dazu werden wir Outcome-Studien haben müssen. Für die Apherese wissen wir aus unkontrollierten Studien, dass die Eventrate um 80 bis 90 Prozent – die Zahlen schwanken zwischen 60 und 90 Prozent kardiovaskulärer Katastrophen – unter Apherese zurückgeht. Das müssen wir mit anderen Therapieprinzipien erst einmal beweisen.

Wir müssen auch eines in Erinnerung behalten: An der Apherese passieren auch andere Dinge, die gar nicht so viel mit dem LDL-Cholesterin zu tun haben, obwohl das die klassische Indikation ist. Wir holen eine ganze Menge atherogene, inflammatorisch wirkende Substanzen heraus, die vielleicht auch die Erklärung dafür sind, dass die Ereignisrate so drastisch heruntergeht, obwohl viele Patienten die Zielwerte eigentlich noch gar nicht erreichen. Ich denke mir, dass wir an der Apherese – wir können es noch nicht sicher schätzen – vielleicht die Hälfte der Patienten damit behandeln könnten – eine vorsichtige Schätzung. Von dieser Hälfte muss dann vielleicht ein Viertel der Gesamtpopulation nicht mehr an die Apherese, und bei den anderen lässt sich eine Streckung des Intervalls von einmal pro Woche auf alle 14 Tage ermöglichen. Insbesondere sind es die Patienten, die Herr Klör schon angesprochen hat. Das sind die Patienten – das ist ungefähr ein Viertel der Gesamtpopulation im Register –, die trotz wöchentlicher Apherese ihre Zielwerte nicht erreichen. Das sind häufig auch die Patienten, die vorher eine ganz rapid progressive arteriosklerotische Erkrankung hatten und die dann in das Normaltempo eines Standard-KHK-Patienten dezeleriert werden, aber einen kompletten Stillstand erreichen wir bei einem großen Teil dieser Patienten nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte ergänzen, weil Sie, Herr Professor Hecken, initial nach den Gruppierungen von Patienten fragten. Ich denke, es ist von allen klinischen Praktikern hier dargelegt worden, dass das für die Apheresepatienten, die meistens an einer homozygoten oder heterozygoten familiären Hypercholesterinämie leiden, ein klarer Segen ist, jeder wird profitieren, die Frage ist nur, wie und wie viel.

Von der Deutschen Diabetes Gesellschaft möchte ich zum Zweiten auf das eher diffuse, aber dennoch wichtige Thema Höchststrisikopatient hinweisen. Höchststrisikopatienten außerhalb familiärer Hypercholesterinämie sind ohne Frage Patienten mit Typ-2-Diabetes *und* hohen LDL-Cholesterin-Spiegeln. Patienten mit Typ-2-Diabetes haben per se ein circa zwei- bis dreifach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Wir wissen, dass in allen Statinstudien und auch in den Kombinationsstudien die Reduktion des kardiovaskulären Risikos mindestens vergleichbar war wie bei den Patienten ohne Diabetes mellitus. Ich möchte deswegen noch einmal das absolute Risiko hervorheben, am besten an der so viel diskutierten IMPROVE-IT-Studie, die ein Statin plus den Cholesterin-Resorptions-Hemmer Ezetimib hatte und den LDL-Spiegel von knapp 70 mg/dl, was wir als Zielwert nehmen, auf 55 mg/dl gesenkt hatte. Wenn Sie sich da die Gruppe von Patienten mit Diabetes mellitus anschauen, das muss man ganz klar sagen – das waren Patienten mit koronarer Herzerkrankung, und das waren Patienten, die in der Monotherapie, also in dem Arm, der nur das Statin hatte und einen LDL-Wert von knapp 70 mg/dl, also 69,5 mg/dl, hatte –, so hatten die eine Re-Ereignisrate von 45,5 Prozent über die sieben Jahre. Also jeder zweite bekam ein Re-Ereignis innerhalb Pi mal Daumen von fünf Jahren. Dieses Risiko wurde nur durch eine Senkung von 15 mg/dl absolut um 5 Prozent gesenkt. Das ist eine Number needed to treat von 1 zu 20. Es ist nicht die Frage, alle abzusenken.

Aber bei Ihrer Frage, wo ein tolerabler Wert ist, und was ein Risikoprofil ist, denke ich, die Patienten mit Typ-2-Diabetes mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung, weiteren Risikofaktoren – dazu gehört auch eine Retinopathie oder Mikroalbuminurie als Indikator für Schäden der kleinen Gefäße – sind eine Höchststrisikogruppe. Auch da würde ich mich anschließen, vielleicht nicht mit der Angabe eines Zielwerts, aber damit, ab wann man die Option haben sollte, diese neue Therapie einzusetzen. Es fiel schon einmal der Wert von 130 mg/dl. Ich glaube, das ist ein pragmatischer Wert, der jetzt, wie Sie sagten, in Kladder gesprochen worden ist. Ich bitte aber darum, zu beachten: Dies ist ein Höchststrisikokollektiv, und das kann man sehr gut definieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Sie aber richtig verstanden, Herr Professor Müller-Wieland, dass Sie, jedenfalls im letzten Teil Ihrer Aussage, gesagt haben, Typ-2-Diabetes ist sicherlich ein Risikofaktor, aber add on dann noch KHK-Diagnose. Sonst kann ich sagen, herzlichen Glückwunsch, „Kamelle, de Prinz kütt!“, 6 Millionen Typ-2-Diabetiker. Dann können wir die Diskussion an dieser Stelle beenden.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Aber ich glaube, Sie wissen, Herr Hecken, dass wir nicht so undifferenziert sind.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Deswegen wollte ich es nur klargestellt haben.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Also ganz klar: Trotz KHK weitere Risikofaktoren, sogar auch inklusive der weiteren mikrovaskulären Risikofaktoren und natürlich vorbestehender Kombinationstherapie, und dann add on, und dann können wir sogar streiten, ab wann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist klar, ist gebongt. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auf die Studien mit der Laufzeit von zwölf Wochen eingehen, die Sie in Ihrem Dossier eingereicht haben. Sie haben in dem Eingangsstatement gesagt, dass wir die aus einem formalen Grund ausgeschlossen haben. Das möchte ich zurückweisen. Es ist sicherlich kein formaler Grund, zu sagen, eine Studie von zwölf Wochen, um zu schauen, ob patientenrelevante Endpunkte, wie kardiovaskuläre Ereignisse, eine Verbesserung zeigen, ist zu kurz. Es ist sicherlich kein formaler Grund, sondern durchaus eine inhaltliche Entscheidung, das so zu sehen.

Zum Bezug auf die EMA. Es steht auch in unserem Methodenpapier, dass wir auf die Leitlinie der EMA Bezug nehmen. Das heißt aber nicht, dass wir die eins zu eins übernehmen, sondern natürlich machen wir uns unsere eigenen Gedanken, was eine realistische Studiendauer sein könnte. In Ihrer Stellungnahme haben Sie selber gesagt, dass hinsichtlich der Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen selbst zwölf Monate zu kurz sind, wo ich Ihnen durchaus recht gebe. Von daher müsste man diese zwölf Monate als absolute Mindeststudiendauer sehen, und nicht zwölf Wochen, vor dem Hintergrund, dass man tatsächlich die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren möchte.

Das leitet zur Relevanz von LDL-C über. Im Verlauf der Diskussion habe ich hierzu unterschiedliche Aussagen, die in unterschiedliche Richtungen gehen, gehört. Zum einen sei die Senkung direkt patientenrelevant, zum anderen brauche man, um zu schauen, ob die Rate der kardiovaskulären Ereignisse reduziert wird, Endpunktstudien. In Ihrer Stellungnahme haben Sie mehr oder weniger mit modellierten Daten argumentiert, dass auch das kardiovaskuläre Risiko heruntergeht. In Ihrem Eingangsstatement sagen Sie aber, den Beweis dafür bringt im Endeffekt die Endpunktstudie FOURIER, was sicherlich richtig ist. Aber die wird ja auch nicht ohne Grund durchgeführt, sondern weil man sich nicht sicher ist, ob die LDL-C-Senkung abschließend relevant ist. Ich möchte noch einmal nachfragen, wie Sie diesen Zusammenhang einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Es waren jetzt mehrere Aussagen, die Sie getroffen haben, Herr Vervölgyi, ich möchte gerne auf alle eingehen.

Sie haben natürlich recht, dass Sie im Methodenpapier auf die EMA-Guideline verweisen. Die besagt aber tatsächlich, dass Studien mit einer Dauer von zwölf Wochen ausreichend sind, wenn keine Titration erfolgt oder wenn der absolute maximale Effekt auch in kürzeren Abständen gezeigt werden kann, was bei LDL-C-Senkung vorliegt. Zusätzlich ist es so, dass Sie auch in der Nutzenbewertung die Leitlinie von 2013 zitiert haben. Zu diesem Zeitpunkt waren die Studien schon abgeschlossen. In der Version von 2010 der EMA steht die Ergänzung, die Sie in der Nutzenbewertung angeführt haben, nicht. – So viel zu den 12-Wochen-Studien.

Grundsätzlich haben wir Ihnen zugestimmt, Sie haben natürlich recht: Wenn das Ziel eine Senkung der Rate der kardiovaskulären Ereignisse ist, dann bräuchte es natürlich Langzeitdaten. Wir haben Langzeitdaten auch im Dossier bezüglich der LDL-C-Senkung vorgestellt.

Bezüglich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos haben wir die OSLER-Auswertungen gezeigt, die zumindest erste Hinweise darauf geben, dass natürlich auch das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten mit der PCSK9-Therapie gesenkt werden kann. Diese sind natürlich nicht insofern aussagekräftig, als dass man keine Endpunktstudie bräuchte. Deswegen führen wir diese auch durch. Die werden wir in diesem Jahr noch berichten.

Ansonsten hatten Sie die Modellierungen angesprochen, die im Dossier noch einmal gezeigt wurden. Ja, wir haben uns für dieser Modellierungen der CTT-Metaanalyse und auch unserer LDL-C-Senkung bedient und wollten eigentlich noch einmal bildlich darstellen, was es heute bedeutet, wenn man bei einem Kollektiv von Hochrisikopatienten keine weitere LDL-C-Senkung anbietet. Das würde sich tatsächlich entsprechend in ein Mehr an Ereignissen übersetzen. Das ist übrigens auch der Grund, wieso wir der Meinung sind, dass diese Therapie auch heute schon einen Stellenwert haben sollte und auch heute bei entsprechenden Hochrisikogruppen Einsatz finden sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht kurz zwei Sachen dazu. Noch einmal zu den zwölf Wochen. Dass wir die EMA-Guideline in der Dossierbewertung erwähnt haben, ist richtig, aber das ist nicht der primäre Grund, warum wir sagen, wir wollen 12-Monats-Studien haben. Man kann sagen: Okay, die EMA sagt das auch noch. – Die EMA-Guideline – dazu noch so viel – bezieht sich natürlich auf den primären Endpunkt LDL-C-Senkung. Wenn das nicht der primäre Endpunkt ist, sondern kardiovaskuläre Ereignisse, dann sind zwölf Wochen definitiv zu kurz. Dies können Sie auch in Ihren Studien sehen, denn da sehen Sie in diesen Endpunkten keine Unterschiede.

Zur Belastbarkeit der OSLER-Daten. Auch die erreichen im vergleichenden Teil die 52 Wochen nicht, darüber hinaus sind die 2-Jahres-Daten einarmig. Das heißt, wir haben im Endeffekt keine vergleichenden Daten, die belastbar wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn ich das richtig verstanden habe, dann hat der pU in seiner Antwort ganz klar gesagt: die zwölf Wochen mit Blick auf Belastbarkeit kardiovaskulärer Ereignisse – Fragezeichen, Ausrufezeichen, weniger Aussagekraft, aber bezogen auf LDL-C als dann aus seiner Sicht belastbarer Surrogatparameter okay. Deshalb drehen wir uns hier vielleicht im Kreis. Ich will Ihnen gleichwohl die Möglichkeit geben, das noch einmal klarzustellen. – Herr Dr. Fraass.

**Herr Dr. Fraass (Amgen):** Wir wollten da noch einmal Stellung nehmen. – Für uns ist es auch eine Frage: die 12-Wochen-Studien bzw. die Dauer eines Jahres. Wir haben keine Spätansprecher im Sinne der LDL-C-Reduktion, und wir haben zwölf Wochen vs. zwölf Monate keinen realen Erkenntnisgewinn im Sinne konkludenter Outcome-Daten. Deswegen ist die Outcome-Studie durchgeführt. Wir müssen die Effektgröße der Substanz sehen. Das heißt – was wir eingangs sagten –, dass wir eine robuste Reduktion des LDL-C einleiten. Für beide Substanzklassen, also sowohl für den Antikörper des Mitbewerbers als auch für unsere, sind es nahezu identische Größenordnungen der Reduktion in der Studie OSLER und in der entsprechenden Studie des Mitbewerbers, was nach unserem Dafürhalten schon ein recht robustes Signal einer absehbaren Event-Reduktion darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Fraass. – Frau Dr. Vogt.

**Frau Dr. Vogt (LMU):** Ich wollte kurz etwas zu dem Kommentar sagen, dass aus unseren Reihen die Beurteilung zur Wertigkeit des LDL unterschiedlich sei. Wir sehen es nicht als Unterschied an, dass wir LDL als sehr validen Parameter, der patientenrelevant ist, und damit die Senkung als förderlich für den Einzelnen, für das Patientenschicksal sehen und wir dennoch Langzeit- und Endpunktstudien brauchen und fordern, wie es auch von Ihnen und allen Fachgesellschaften und Kollegen gefordert wird. Es ist kein Widerspruch. Wir stehen für beides.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich denke, das war jetzt gar keine Kritik am IQWiG, ob zwölf Wochen oder ein Jahr. Aber wir haben hier ein völlig neues Therapieprinzip, und wir haben die Verantwortung, uns in dieser schwierigen Situation im Moment alle gemeinsam dazu zu positionieren. Da fiel es schon auf – ich denke, diese Anmerkung von allen ist doch berechtigt –, dass das IQWiG sich inhaltlich nicht positioniert hat, sondern sich auf die Position zurückgezogen hat, dass es aus formalen Kriterien die eine oder andere Aussage nicht machen kann. Aber für den konstruktiven Dialog hier ist es im Moment nicht hilfreich. Aus meiner Sicht waren wir eigentlich schon einen Schritt weiter, nämlich zu sagen, das LDL-Cholesterin wird effektiv gesenkt. Ganz klar erwarten wir alle noch Studien mit kardiovaskulären Endpunkten. Wir haben die besondere Situation, dass das Verfahren eröffnet ist, dass die Endpunktstudien im laufenden Verfahren, also bis zum Ende des Jahres, wie wir eben gehört haben, erwartet werden. Es ist eine, wie ich finde, sehr sinnvolle Diskussion, auf welche Gruppen man sich in der Zukunft fokussieren sollte, etwa die Patienten mit höchstem Risiko, Apherese, familiärer Hypercholesterinämie und natürlich auch dem Diabetes in der spezifischen Konstellation. Das war, glaube ich, der Punkt, und nicht, ob es um zwölf Wochen oder ein Jahr geht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen, bitte. – Frau Wegmann.

**Frau van Bömmel-Wegmann:** Ich habe eine Frage zu den Apheresepatienten. Sie sind jetzt sehr intensiv auf die Apherese- und Hochrisikopatienten eingegangen. Meinem Verständnis nach haben wir in den im Dossier vorliegenden Daten sehr wenig Informationen über die dortigen Apheresepatienten, in welcher Frequenz diese Patienten überhaupt Apherese bekommen haben und wie die Auswirkungen waren. Können Sie etwas dazu sagen, wieso wir auf eine neue Studie warten und bisher überhaupt keine Informationen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fraass, bitte.

**Herr Dr. Fraass (Amgen):** Wir sind im Begriff, eine Apherese studie durchzuführen, haben aber noch keine Daten aus dieser Studie generiert. Das heißt, es läuft derzeit eine Studie, wo eine Apheresetherapie und vergleichsweise eine Therapie mit dem Antikörper untersucht wird. Daten aus dieser Studie liegen noch nicht vor. Daten zur Frequenz, dem Einsatzgebiet und der Verteilung der Frequenz des Einsatzes der Apherese sind außerhalb der Studie auch aus dem Register und ähnlichen Daten zu entnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Wegmann.

**Frau van Bömmel-Wegmann:** Das habe ich auch so verstanden. Ich habe mich aber gefragt, warum wir jetzt zu den im Dossier dargestellten Daten zu Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zum Beispiel überhaupt keine Informationen haben, wie es sich dort mit

der Apherese verhielt, oder habe ich das überlesen? Es sind ja schon Studien dazu in irgendeiner Form vorgelegt worden, aber da konnte ich jetzt gar nichts entnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Sie haben recht. Wir haben tatsächlich für die Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie einmal die TESLA-Studie präsentiert, die eine aktiv kontrollierte Studie war, in dem Sinne, dass die Patienten im Vorfeld eine hoffentlich maximale Therapie bekommen haben, denn bei diesen Patienten kommt eine Maximaltherapie infrage, weil sie nachgewiesenermaßen homozygot sind. Allerdings spielt die Apherese außerhalb von Deutschland natürlich nicht eine so große Rolle, auch die Kriterien für eine Apheresetherapie sind in europäischen Ländern sehr divergent. Dementsprechend war diese Studie nicht im Vergleich zu einer Apheresebehandlung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend, Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Wenn wir von homozygoten Patienten sprechen, dann müssen wir uns das noch einmal ganz genau anschauen. Unter denen, die vom klinischen Bild, also phänomenologisch, als homozygote erscheinen, haben wir es oft damit zu tun, dass es heterozygote Compound-Patienten sind, oder, wenn die Therapie wirkt, dann sind es homozygote Patienten, die noch eine geringe Restaktivität von Rezeptoren auf der Zelloberfläche haben. Wenn jemand – auch solche Patienten habe ich, aber das sind meistens Kinder und Jugendliche, die ganz schwer betroffen sind – gar keine Rezeptoren mehr hat, dann kann dieses Medikament nicht wirken, weil das der Ansatz ist. Im *arzneimittel-telegramm* steht es falsch. Nach diesen Patienten zu suchen: Das ist das Superraritätenkabinett. Das decken wir in der Klinik schon mit ab. Nur dass hier keine Missverständnisse aufkommen.

Erlauben Sie mir, kurz noch etwas anderes zu sagen, damit wir nicht Missverständnisse haben oder wir hier heute falsch zitiert werden. Wenn wir hier heute um Patienten ringen und sprechen, dann sind es reine Hypercholesterinämiepatienten, denn wir haben an der Apherese quasi drei Sorten. Wir haben die, die eine isolierte Lp(a)-Krankheit haben – die sind hier heute nicht das Thema –, dann haben wir die zweite Gruppe, die erhöhtes Cholesterin und Lp(a) haben, und die sind auch an der Apherese. Aber da kann es durchaus sein, dass wir zwar den Schenkel Cholesterin beeinflussen, was wir auch tun, aber wir beobachten schon jetzt, dass bei einigen der Patienten, die diese zwei Defekte haben, unter dem PCSK9-Hemmer und ohne Apherese das Lp(a) noch höher geht. Nicht dass Sie uns so missverstehen, dass wir hier heute über alle Apheresepatienten reden. Deshalb hatte ich vorhin gesagt, höchstwahrscheinlich nur die Hälfte und nicht zwei Drittel. Die dritte Sorte – nach den isolierten und kombinierten – sind die, die hohes Cholesterin haben. Das muss man auseinanderhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Grützmacher.

**Herr Prof. Dr. Grützmacher (DGFF):** Kurz zu homozygoten Patienten. Man muss davon ausgehen, dass die PCSK9-Hemmer bei homozygoten Patienten keine Alternative für die Apherese sind. Dazu sind sie zu schwach, und dazu ist das LDL-Cholesterin zu hoch, und die Pathophysiologie hat Frau Steinhagen-Thiessen eben schon erläutert. Das sind auch nur 100 bis 140 Patienten in Deutschland, wenn man die compound-heterozygoten Patienten nimmt, die also einen Doppeldefekt haben, der sich ähnlich schwer auswirkt wie ein Totalschaden bei der homozygoten Hypercholesterinämie. Das sind nur maximal 140 Patienten in Deutschland. Wir

reden von der großen Gruppe der nicht einstellbaren Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK oder auch genetischer Störung und der heterozygoten Patienten. Ich glaube, man sollte auf die homozygote Hypercholesterinämie jetzt gar nicht mehr viel eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch, wir müssen ein bisschen darauf eingehen, weil es auch Bestandteil der Zulassung ist. Wenn Sie jetzt hier sagen, die sprechen naturgemäß nicht darauf an, dann stellt sich für mich die Frage, wieso der Wirkstoff dafür zugelassen ist. Deshalb war diese Gruppe bei mir eigentlich auch fest gebognt. Insofern ist das, was hier eher beiläufig auf den Tisch des Hauses kommt, für mich eine sehr erkenntnisreiche Entwicklung.

**Herr Prof. Dr. Grützmacher (DGFF):** Darf ich einen Satz erläutern? – Wenn Sie bei einem Gesamtcholesterin von 800 bis 1.000 mg/dl bei einem achtjährigen Kind, das schon eine koronare Gefäßverkalkung hat, einen PCSK9-Hemmer geben, dann erreichen Sie eine 30-prozentige Senkung, das Kind hat immer noch 500 bis 600 mg/dl Cholesterin. Die TESLA-Studie ist in einem Land gemacht worden, in dem es gar keine Apherese gab. So etwas würde in Deutschland durch keine Ethikkommission mehr durchgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Ergänzung, Herr Laufs.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Die Frage, die Sie Initial nach der Patientenpopulation hatten, hatten wir aus einem Grund mit der Apherese beantwortet: weil es sich hier um ein zugelassenes und erprobtes Verfahren in Deutschland handelt, Hochrisikopatientin sorgfältig auszuwählen. Der Punkt aus Sicht der Kardiologie ist, dass es für jeden Patienten, der mit einer Apherese behandelt wird, sicher 10 bis 20 Patienten gibt, die in einer ähnlichen Situation sind, sich aber gegen die Apherese entscheiden oder es nicht zur Apherese kommt. Das war ein Beispiel dafür, wie wir eine geeignete Population identifizieren können mit hohem vaskulären Risiko und hohem LDL, die aber definierbar ist und jetzt vor Vorliegen der FOURIER-Studie aus unserer Sicht von diesem Wirkprinzip profitieren kann. Das ist die Diskussion, warum Apherese als Beispiel gebracht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine klarstellende Frage, jetzt nicht zu den wirklich homozygoten Patienten ohne Restaktivität der Rezeptoren, sondern zu denen, bei denen im Prinzip eine Wirkung erzielt werden kann. Ist die Apherese eine Alternative? Für mich ist es nicht ganz klar geworden. Herr Professor Grützmacher hat über die Belastung gesprochen, die eine Apherese für Patienten darstellt, aber er hat auch klar gesagt, dass, wenn die Patienten fragen, ob es mit der neuen Therapiemethode eine Alternative gibt, und ob man sicher sein könne, bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte ähnlich gut zu fahren – was für die Apherese gut belegt ist – , er dann sagt: Das kann ich zu diesem Zeitpunkt nicht sagen. – Das konnte ich gut nachvollziehen, zumal auch noch darauf eingegangen wurde, dass die Apherese nicht nur über die Lipidsenkung, sondern möglicherweise auch noch über andere – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – Effekte greift. Das ist genau das, was uns interessiert. Uns interessiert nicht, ob über die Lipidsenkung das kardiovaskuläre Risiko verringert wird, sondern insgesamt durch eine Behandlungsmethode. Das Gleiche gilt auch für Evolocumab. Jetzt hätte ich gerne von den anderen Fachgesellschaften eine ganz kurze Positionierung, wenn sie diese Frage gestellt bekämen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe eine Wortmeldung zu dieser Frage zunächst von Herrn Professor März.

**Herr Prof. Dr. März (DACH-Gesellschaft):** Schauen wir uns doch einfach die Daten an. Wir haben keine randomisierte kontrollierte Studie zur klinischen Effektivität der Apherese, tun sie guten Gewissens, weil wir glauben, dass die Absenkung des LDL-Cholesterins Ereignisse reduziert, und weil wir die klinische Erfahrung haben, dass das der Fall ist. Schauen wir uns auf der anderen Seite Daten zu PCSK9 an: Wir haben aus ODYSSEY LONG TERM und OSLER-1 und -2 Langzeitdaten, die ganz klar zeigen, dass der klinische Effekt der PCSK9-Therapie über das hinausgeht, was wir aufgrund der LDL-Senkung rechnerisch – rechnerisch! – erwarten würden. Wir haben eine Metaanalyse von Studien mit PCSK9-Hemmern publiziert, die zeigt, dass mit einer Mortalitätsreduktion zu rechnen ist. Das waren randomisierte kontrollierte Studien. Das ist, wo wir stehen. Wir stehen jetzt an einem Punkt, dass wir Apheresetherapie durchführen, ohne – einen Placebo-Arm können Sie gar nicht machen – jedwede kontrollierte Evidenz, und auf der anderen Seite haben wir klare Hinweise, dass PCSK9-Hemmung zumindest das Gleiche tut. Deshalb würde ich jedem Patienten, der mit dieser Frage zu mir kommt, sagen: Sie können sich auf dieses Therapieprinzip verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hatte ich im Verlauf der Diskussion an der einen oder anderen Stelle etwas differenzierter vernommen, aber das werden wir im Wortprotokoll nachlesen können. – Ich habe als Nächste Frau Otte.

**Frau Dr. Otte (DACH-Gesellschaft):** Ich bin sehr froh, dass die IMPROVE-IT-Studie herausgekommen ist, in der gezeigt wurde, dass nicht nur Statine kardiovaskuläres Risiko durch LDL-Senkung minimieren, sondern das Ezetimib sogar auf derselben Linie gelandet ist wie die Statinstudien. Es ist keine bewiesene These, aber ich glaube, Medikamente, die keine schlimmen Nebenwirkungen machen, wie durchaus einige CETP-Inhibitoren in früheren Phasen, und LDL senken, werden Ereignisse verhindern. Ich bin sehr froh, dass die PCSK9-Hemmer auch ein stabiles Niveau erzeugen, das höchstwahrscheinlich ein Vorteil gegenüber der Lipidapherese ist. Wenn wir die LDL-Senkung wöchentlich durchführen, fangen wir bei dem einen Patienten – nur als Beispiel wieder für einen Nichtmediziner – vielleicht mit einem LDL von 220 mg/dl an und senken dann vielleicht auf 80 mg/dl herunter. Der Mittelwert, den man nicht einfach dadurch erhält, dass man beide summiert und durch zwei teilt, ist sogar immer höher. Es sieht erst einmal toll aus, wenn man von 220 mg/dl auf 70 mg/dl heruntergeht, aber dann geht es auch wieder hoch. Das machen die PCSK9-Hemmer nicht, was mich sehr freut und höchstwahrscheinlich nachher auch diesen Vorteil zeigen wird.

Kurz etwas zu den Nebenwirkungen. Ich spreche aus der Erfahrung, die ich jetzt nur kurzfristig habe. Ich bin begeistert. Ich kann nur wieder einen Mann nennen, der mit 54 Jahren natürlich einige Päckchen geraucht hatte und ein LDL von 180 mg/dl hatte. Wir haben wirklich alle Statine durchprobiert, wir haben Cholestagel probiert, also einen Gallensäurebinder, wir haben Ezetimib alleine durchprobiert, wir haben die Diät durchgehalten. Er ist superschlank, macht Sport. Mit dem PCSK9-Hemmer ist er jetzt von 180 mg/dl auf 67 mg/dl heruntergegangen und hat keine Beschwerden. Vorher konnte der nach drei Tagen kaum noch laufen, wenn er ein Statin eingenommen hatte. Wir wollen gar nicht alle behandeln. Das ist mir auch selbst zu teuer. Ich muss auch nachher meine Krankenkasse bezahlen. Wir müssen aber wirklich für die Risikopatienten da sein. Wir haben massive Anfragen von den niedergelassenen Ärzten, wo ich es schon am Telefon mit zwei Sätzen oder mit dem einfachen Wort „Nein“ beantworten

kann. Das sind die meisten dieser Anfragen. Aber wir müssen die Risikopatienten herauspicken und wirklich effektiv behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Laufs.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Nachdrückliche Zustimmung. Ich habe eine kurze Frage. Bei den homozygoten FH-Patienten muss man die Prävalenz betrachten. Homozygoten FH-Patienten, die auch noch komplett LDL-Rezeptor-defizient sind, sind extremst selten. Wir reden da über eine Person pro Bundesland. Bei diesen extremst seltenen ausgewählten Formen sind PCSK9-Inhibitoren geringer und vielleicht bei einigen Patienten nicht wirksam. Bei allen anderen ist es eine segensreiche Methode, um eine komplett evidenzfreie Therapie – die Apherese ist noch nie belegt worden – durchzuführen. Das Entfernen von spezifischen Stoffen aus dem Blut ist in keiner Weise je als positiv untersucht worden. Man kann sogar sagen, es handelt sich um eine experimentelle Therapie, die sicher bei denen mit dem extremen LDL lebensrettend ist. Aber das ist wirklich alles in einer schwammigen Situation, wo wir etwas anbieten können, wo wir einen klaren Wirkmechanismus haben. Für die Einzelfälle, die vielleicht nicht ansprechen und aus der Pathophysiologie und der Genetik erklärt sind, haben wir jetzt ein Therapieprinzip, das ohne das extrakorporale Verfahren infrage kommt und wesentlich preiswerter ist.

Noch einmal den Punkt unterstrichen: Aus meiner Sicht haben wir zu viel über die Apherese geredet. Die Apherese ist ein Beispiel dafür, wie wir einen Mechanismus in unserem Gesundheitssystem haben, um im Konsens Hochrisikopatienten zu selektionieren. Das ist dabei der Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Klose, bitte.

**Herr Prof. Dr. Klose (Einzelsachverständiger):** Auch ich will betonen, dass die LDL-Apherese eine begründete empirische Therapie ist, dass der Nutzen lediglich auf Observationsevidenz beruht, aber bisher für die Hochrisikopatienten, die dafür ausgewählt worden sind, eine wichtige therapeutische Option ist, aber noch keine Rettung. Ich will den einen Satz in Erinnerung gerufen, der vorhin von Herrn Kropff gesagt worden ist: Das ist die genetische Validität des Behandlungsprinzips, einmal die genetische Validität von LDL-Cholesterin und auf der anderen Seite jetzt über diesen natürlichen Weg der PCSK9-Inhibition. Die PCSK9-Inhibition vollzieht ein in der Natur vorkommendes Beispiel niedrigerer LDL-Cholesterin-Konzentration mit bis zu 80-prozentiger Risikosenkung in der Population nach. Ich denke, dass das für die Therapie von Hochrisikopatienten eine wahnsinnige Perspektive ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Klose. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine Anmerkung. Umso schader ist es, dass die Studie doch nur über zwölf Wochen ging. Eine andere Frage noch zu der FOURIER-Studie. Welche konkreten Daten können wir Mitte des Jahres erwarten, auch auf Endpunkte bezogen? Kann man die entscheidenden Subgruppen, die wir jetzt gehört haben, in den Daten abbilden? Noch ein kleiner Hinweis zur Lp(a)-Apherese: Es gab einen Beschluss des G-BA, eine RCT zu machen, leider ist das gescheitert. Die meisten waren dabei. Sie ist aus verschiedenen Gründen leider nicht zustande gekommen, was bedauerlich ist. Dies aber nur als Anmerkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fraass, bitte.

**Herr Dr. Fraass (Amgen):** Zunächst zu der Zeit, dass wir das gleiche Verständnis haben. Wir erwarten bis Mitte des Jahres erste Daten aus der FOURIER-Studie. Die Studie ist groß, umfasst 27.567 Patienten und schließt ausschließlich Hochrisikopatienten ein. Alle Patienten, die in FOURIER aufgenommen wurden, haben entweder einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten oder haben eine symptomatische pAVK. Es ist also ausschließlich eine Hochrisikopopulation. Etwa 18 bis 20 Prozent der Patienten hatten einen Schlaganfall als qualifizierendes Ereignis, 85 Prozent einen Myokardinfarkt und etwa knapp 20 Prozent eine pAVK. Angesichts der Fallzahl können dann natürlich auch entsprechende Subgruppenanalysen für diese Gruppe der Patienten durchgeführt werden. Etwa ein gutes Drittel, 36 Prozent, der Patienten sind gemäß der Publikation über Baseline und Methodik, die vor kurzem erschienen ist, Typ-2-Diabetiker. Ein wichtiger Umstand ist in der Studie noch gegeben. Die Patienten qualifizierten sich, wenn sie entweder einen Major-Risk-Faktor oder zwei Minor-Risk-Faktoren, die ein aggravierendes Risiko darstellten, erfüllt haben. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Frau Wegmann, bitte.

**Frau van Bömmel-Wegmann:** Ich habe eine Frage noch zu den vorgelegten Daten für die Patienten mit Hypercholesterinämie, die Statinunverträglichkeiten hatten, die GAUSS-Studie. Ich habe es so verstanden, dass in der Studie noch bis zu 20 Prozent der Patienten trotzdem weiter in der Basistherapie Statine bekommen haben. Nun würde ich gerne von den Fachgesellschaften wissen, inwiefern es den Anforderungen entspricht. Wenn eine Unverträglichkeit vorliegt, ist es meinem Verständnis nach so, dass diese Therapie dann nicht fortgeführt wird. Aber korrigieren Sie mich da und klären Sie mich auf. Wie kann man diese Patienten überhaupt heranziehen, um da eine Aussage zu tätigen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Direkt dazu. Man kann noch einmal einen Statintherapieversuch machen mit einer möglichst geringen Dosis eines Statins, bei der man auch das Statin wechselt und in engmaschiger Kontrolle mit dem Patienten austariert, welche maximale Dosis welches Statins verträglich und anwendbar ist. Dazu muss man den Patienten häufig und engmaschig sehen, muss auch Laborwerte kontrollieren, den sogenannten CK-Wert für die Muskelnebenwirkungen, und schauen, ob man hochtitrieren kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Ergänzung dazu von Herrn Nowak.

**Herr Prof. Dr. Nowak (DGK):** Aus der klinischen Sicht müssen wir sagen, die viel größere Patientengruppe, die wir sehen, sind die Patienten, die schon ein kardiovaskuläres Ereignis hatten und dann mit einem Statin behandelt werden müssen, behandelt werden sollen – dies greift die Frage auf –, die das Statin nicht vertragen. Sie haben nach dem Medical Need gefragt. Da müsste man sich eigentlich zu einer genaueren Definition durchringen, wie viele Statine ausprobiert werden sollen, wie ich – Herr Laufs hat gerade einen schönen Übersichtsartikel im *Deutschen Ärzteblatt* publiziert – Statinunverträglichkeit definiere. Ich muss dann definieren, dass die Patienten, die den Zielwert nicht erreichen, weil sie schon eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung haben, im Prinzip für diese Zusatztherapie infrage kämen. Das kann durchaus eine Zusatztherapie mit Statin in der maximal verträglichen Dosis sein. Das kann eben eine Niedrigdosistherapie sein, die fortgeführt wird, das kann unter Umständen auch eine alleinige Therapie sein, mit oder ohne Ezetimib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Mostardt, bitte.

**Frau Mostardt:** Ich habe eine ganz kurze Anmerkung zu den Patientenzahlen, sie sind mehrfach angesprochen worden. Sie haben eine ausführliche Analyse vorgelegt, mit der versucht wurde, die komplexe Frage der Ermittlung der Patientenzahlen zu beantworten. Leider haben Sie die im Dossier nicht sonderlich ausführlich beschrieben. Das hatten wir in unserer Dossierbewertung auch angemerkt. Sie haben in der Stellungnahme jetzt Daten nachgeliefert. Leider konnten auch hier unsere offenen Fragen gerade in Bezug auf die Hochrechnung nicht beantwortet werden. Uns ist also immer noch unklar, wie Sie die Patientenzahlen aus dem Datensatz hochgerechnet haben und wie Sie mit den Daten der Patienten umgegangen sind, für die es keine LDL-C-Werte gab, und wie Sie da die Hochrechnungen gemacht haben. Wir haben insgesamt geschrieben, dass wir es nicht bewerten können, weil die Informationen einfach nicht da sind. Zudem müssen wir insgesamt sagen, dass wir eher von einer Überschätzung ausgehen, so wie Sie in Ihren Analysen jetzt vorgegangen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Sie haben selber in der Nutzenbewertung geschrieben, dass sehr wenig publizierte Daten existieren, die wirklich eine genaue Quantifizierung erlauben. Wir sind hier an eine Datenbank, IMS Health, herangetreten, die tatsächlich Daten aus der deutschen Versorgung sammelt und eine repräsentative Stichprobe hat, die es erlaubt, eine Hochrechnung zu machen. Diese Datenbank – das ist der Vorteil dieser Datenbank – enthält auch LDL-C-Werte der Patienten. Sicherlich gibt es ein paar Patienten, für die es solche Werte nicht gibt. Das wurde bei der Ermittlung des Hochrechnungsfaktors berücksichtigt. Das heißt, der Hochrechnungsfaktor hat auch all die Informationen zu den verfügbaren Informationen aus der Datenbank berücksichtigt und hat uns erlaubt, eine Abschätzung vorzunehmen. Sie haben recht, das kann natürlich auch eine leichte Überschätzung sein. Aufgrund der fehlenden publizierten Daten dazu haben wir diese Methode aber als eine valide Methode angesehen, um wirklich eine Quantifizierung vornehmen zu können.

Das heißt, wir haben uns all die Patienten angeschaut, die entsprechend dem Label in der Datenbank auftauchen, die auch einen Wert über 100 mg/dl haben. Von diesen Patienten haben wir dann weiter heruntergebrochen und geschaut, wer jetzt aufgrund der verordneten Therapien für welche Subpopulation infrage kommt. Eine häufige Frage ist heute gewesen: Wie groß ist denn eigentlich die Population der Patienten, die eine Apherese benötigen würden? Auch dazu haben wir eine Quantifizierung vorgenommen. Die kann durchaus auch eine Überschätzung darstellen. Es gibt ja die Apherese-Richtlinie des G-BA. Dort wird festgelegt, dass über zwölf Monate eine maximal tolerierte Therapie verordnet sein muss, bevor der Patient sich für eine Apherese qualifiziert. Es gibt aber keine Festlegung, was das ist. Welche Therapie ist also maximal tolerierbar? Wir haben, um überhaupt eine Quantifizierung vornehmen zu können, eine Definition vorgenommen, die bei  $\geq 40$  mg Simvastatin liegt. Das ist eine Standarddosierung im deutschen Versorgungsalltag. Ob das wirklich der breiten Realität entspricht: Es sind alles nur Annäherungswerte. Es kann in unseren Daten durchaus auch eine Überschätzung stattgefunden haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Mostardt, Nachfrage.

**Frau Mostardt:** Die Vorgehensweise, welche Daten Sie gewählt haben, können wir nachvollziehen, das ist kein Problem. Wir haben geschrieben, dass wir es nachvollziehen können. Uns

ist wichtig, zu sagen, dass wir, um es bewerten zu können, eine ausführliche Beschreibung der Methodik benötigen. Solche Operationalisierungen usw. müssten im Dossier schon ausführlich beschrieben werden, damit wir es überhaupt bewerten können. Dass man gewisse Annahmen treffen muss, ist gar keine Frage. Das haben diese Daten so an sich. Wir können es aber nur bewerten, wenn es wirklich ausführlich beschrieben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wegmann.

**Frau van Bömmel-Wegmann:** Ich habe eine Nachfrage zu meiner Frage von vorhin. Ich habe es immer noch nicht ganz verstanden. In der GAUSS-Studie wurden Patienten aufgenommen, die mindestens zwei Statintherapien nicht vertragen haben, trotzdem haben einige Patienten – ein nicht unwesentlicher Anteil – weiterhin Statine bekommen. Sind das dann Patienten, die doch keine Statinunverträglichkeit hatten, oder kann man das nicht so genau sagen? Inwiefern wird hier das Patientenkollektiv adressiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich meine, Herr Gallwitz oder jemand anders hat gesagt, dass man dann versucht, die Leute nach unten zu dosieren, sodass der alleinige Effekt, der durch Statine in maximal verträglicher Dosierung eintreten könnte, nicht eintritt, aber durch die Dosis die Intoleranzen reduziert werden und es dann Add-on-Therapien gibt. Aber trotzdem noch eine Antwort auf diese Frage, Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Man muss zwei Gruppen unterscheiden. Die eine Gruppe hat eine totale Statinintoleranz, die vertragen gar nichts. Aber man muss natürlich alles ausprobieren. Die zweite Gruppe – was Sie interessiert –: Es gibt immer noch Leute, die doch Statine vertragen. Das hängt schlichtweg mit der Tatsache zusammen, dass die Statinunverträglichkeit dosisabhängig ist. Es gibt Menschen, die neben einem sitzen und sagen: Ja, wenn ich 5 mg nehme, dann kann ich das alles aushalten, dann kann ich das machen, oder jeden zweiten Tag 10 mg – das hat, glaube ich, Herr Laufs alles schon erzählt –, dann geht das. – Aber bei Hochrisikopatienten – um die ringen wir hier – ist mit 5 und 10 mg nicht viel zu löteln und unser Ziel nicht zu erreichen. Wenn wir das dann erhöhen, verdoppeln, verdreifachen usw., dann haben die solche Muskelschmerzen, dass die keine Treppe mehr hochkommen. Deshalb gibt es dies für Sie zunächst nicht ganz schnell verständliche Bild.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Michailov, erklären Sie uns, was zu löteln ist.

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Ich kann dieser Aussage nur voll zustimmen. Ich wollte kurz etwas zu der Anmerkung von Frau Wegmann ergänzen. Es ist so, dass in der Studie wirklich nicht viele Patienten ein Statin bekommen haben, genau genommen waren es 20 Prozent im Repatha-Arm und 25 im Kontroll-Arm. Das ist wirklich noch im Rahmen einer kleinen Teilmenge.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Dr. Otte.

**Frau Dr. Otte (DACH-Gesellschaft):** Auch ich wollte ein praktisches Beispiel nennen, wo ich den PCSK9-Hemmer wieder verhindert habe. Ein Patient, der ziemlich alle Statine durchprobiert hatte, hat sich dann Atorvastatin selber immer zwei Wochen gegeben, bis die Schmerzen halt wieder maximal wurden, hat dann wieder eine Woche Pause gemacht. Das LDL wurde

dann sowohl in der Woche Pause als auch unter den zwei Wochen gemessen. Er hatte in der Pause natürlich immer wieder einen LDL-Wert von 148 mg/dl, und sonst ging er auf etwa 70 mg/dl herunter. Nur durch einen zweitägigen Rhythmus – einen Tag nehmen und einen Tag nicht nehmen – haben wir es dann auf den Durchschnittswert von 70 mg/dl gebracht. Wir wollten es wirklich verhindern, aber wenn er es auch dann nicht toleriert hätte, hätte man eben auch über eine PCSK9-Hemmer-Therapie nachdenken müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine ganz kleine Nachfrage zu einer Frage, die vorhin von Frau Wegmann gestellt wurde. Ich habe es vielleicht nicht ganz verstanden. Welche Daten sind bei der FOURIER-Studie wann genau zu erwarten? Sie haben einen kurzen Überblick über die Studie gegeben, haben gesagt, erste Daten Mitte 2016. Vorhin hieß es, Daten in der zweiten Hälfte 2016. Es wurde auch darauf eingegangen, dass dann eine Quantifizierung möglich wäre als Surrogat für kardiovaskuläre Endpunkte. Wenn Sie da vielleicht noch etwas deutlicher sagen, wann welche Daten zu erwarten sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Fraass, bitte

**Herr Dr. Fraass (Amgen):** Zum ersten Teil der Frage. Wir erwarten, wie es auch in der Public Domain bereits bekannt gegeben wurde, Mitte 2016 erste Resultate, sogenannte Headline-Resultate. Es handelt sich um eine endpunktgetriebene Studie. Das heißt, wenn 1.630 Endpunkte erreicht sind, dann wird die Studie geschlossen. Es bedarf natürlich insbesondere wegen der detaillierten Darstellung noch weitere Zeit, bis ein vollständiger Studienbericht verfasst werden kann. Deswegen ist es erklärbar, dass nach der Zeit Mitte 2016 noch etwas Arbeit nötig ist, bis diese Daten im Detail vorliegen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da hatten Sie eingangs Oktober/November genannt.

**Herr Dr. Fraass (Amgen):** Circa.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war ja die Eingangsbemerkung von Herrn Kropff, der gesagt hat: während des laufenden Verfahrens, so Oktober/November. – Das hatte ich mir notiert. Und die Studie, die Herr Paar angesprochen hatte? – Herr Paar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Für die Apheresestudie wird es Mitte März das Key Results Memo geben, und zu der Anhörung zu Alirucumab am 22. März wird das Key Results Memo auch vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen, Anregungen, Bemerkungen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen, was an Erkenntnissen aus Ihrer Sicht in dieser Anhörung besonders bemerkenswert war, und danach könnten wir die Anhörung schließen. – Herr Kropff, bitte.

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Vielen Dank, Professor Hecken. Wir bedanken uns für die gute Diskussion. Ich glaube, wir haben das diskutiert, was uns auch ein Anliegen war, nämlich die Patientengruppe, für die es den höchsten Bedarf gibt, die unzweifelhaft schon jetzt Zugang zu dieser neuen Therapieoption braucht.

Für uns ist Repatha wirklich ein sehr ungewöhnliches Beispiel, ein Musterbeispiel erfolgreicher translationaler Forschung. Wir sind mit Nachdruck der Ansicht, dass die Studiendauer für den gewählten Endpunkt LDL-C angemessen und aussagekräftig ist und keinerlei Zweifel am sofortigen und unverminderten Effekt auf LDL-C bestehen können. Wir glauben, unser Dossier war und ist bewertbar. Wir glauben weiterhin, wie ausführlich diskutiert, dass es ein valider patientenrelevanter Endpunkt ist, insbesondere für dieses Wirkprinzip, das die identische Endstrecke mit Statinen teilt, nämlich die hepatische LDL-C-Rezeptor-Hochregulation, und die von Herrn Professor Klose erwähnte genetische Validierung im Hintergrund hat.

Das alles, glauben wir, kann Grundlage für einen Zusatznutzen sein. Wir haben die Unterversorgung diskutiert, insbesondere von Hochrisikogruppen, die mit bisherigen Therapien außer Apherese keine Chance auf Zielwerterreichung haben. Wir glauben, dass für insbesondere diese Gruppe Repatha als Durchbruch anzusehen ist.

Abschließend erlauben Sie uns, zu sagen, wir halten in diesem Verfahren daher eine Lösung für sachgerecht, die der Patienten- und Arztsituation gerecht wird und eine Kontinuität in der Behandlung der Betroffenen erlauben wird. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese abschließende Bemerkung. Dank an alle, die heute hier waren, die mitdiskutiert haben, die Fragen beantwortet haben. Wir werden das jetzt zu werten haben und dann eine entsprechende Entscheidung treffen müssen. Wir können diese Anhörung damit schließen.

Schluss der Anhörung 11:37 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**

#### **Vorgang: Evolocumab**

Stand: Juni 2015

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

### Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie

#### 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:

in der Fassung vom 17. Januar 2006, in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 6. März 2015

*[...] Für die genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. [...]*

*3.1 LDL-Apheresen können nur durchgeführt werden bei Patienten*

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,*
- 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,*
- mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer*

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

### Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

*Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).*

*Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen. [...]*

#### **Ezetimib:**

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009:

*[...] Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.*

*[...] Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten*

*– eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder*

*– eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt, oder*

*– das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist, oder*

*– eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.*

Beschluss des G-BA über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie vom 20. Mai 2010.

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

### Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Beschluss vom 20. Juli 2004 über die Bildung einer Festbetragsgruppe „**HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2**

#### **Lomitapid**

Beschluss des G-BA vom 5. Juni 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII:

*Bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, gilt der Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit LDL-Apheresen als nicht belegt.*

*Bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, gilt ein Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung als nicht belegt.*

#### **Lipidsenker**

AM-RL Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V) Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 10. Februar 2015:

#### 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).

#### Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Aluminiumclofibrat, Orotsäure bei Hyperlipidämie.

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

### Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab	<p><u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u></p> <p>angewendet bei Erwachsenen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät um Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (ApoB), Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/Apolipoprotein A1 (ApoA1), Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) zu senken, und um (HDL-C) und (ApoA1) zu erhöhen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, oder</li> <li>• allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die Statin-intolerant sind, oder</li> <li>• allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, für die ein Statin als klinisch nicht angemessen betrachtet wird.</li> </ul> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u></p> <p>wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie um LDL-C, Gesamtcholesterin, ApoB und Non-HDL-C in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zu senken.</p>
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine):</b>	
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p>Hypercholesterinämie</p> <p>Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Sortis 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>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</p> <p>Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (FI Atorvastatin AbZ-Pharma® 2013-03)</p>
<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p>Dyslipidämie</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.</p> <p>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</p> <p>Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention. [...] (FI Fluvastatin AbZ Pharma® 2013-04)</p>
<p>Lovastatin C10AA02 generisch</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.</p> <p>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. (FI Lovastatin-ratiopharm® 2013-08)</p>
<p>Pitavastatin C10AA08 Livazo®</p>	<p>Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten 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>(FI Livazo® 2012-09)</p>
<p>Pravastatin C10AA03 generisch</p>	<p>Hypercholesterinämie</p> <p>Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.</p> <p>Primäre Prävention</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis [...].

Sekundäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren [...].

(FI Pravastatin AbZ<sup>®</sup> 2014-03)

Rosuvastatin

Behandlung von Hypercholesterinämie

C10AA07

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte 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.

Crestor<sup>®</sup>

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse [...], in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.

(FI Crestor<sup>®</sup> 2014-07)

Simvastatin

Hypercholesterinämie

C10AA01

Zur Behandlung der primären oder kombinierten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.

generisch

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Simva-Hennig<sup>®</sup> wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention

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 [...].

(FI Simva-Hennig<sup>®</sup> 2014-06)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Fibrate:

Fenofibrat C10AB05 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird</li> <li>• bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Fenofibrat Hennig® 2012-07)</li> </ul>
Bezafibrat C10AB02 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat AbZ Pharma® 2014-08)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

### **Vorgang: 2015-B-011 Evolocumab**

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 12.03.2015

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):</a>	329
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a>	330
<a href="#">Systematische Recherche:</a>	330
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a>	332
<a href="#">Cochrane Reviews</a>	338
<a href="#">Systematische Reviews</a>	338
<a href="#">Leitlinien</a>	344
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a>	348
<a href="#">Primärstudien</a>	350
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a>	351
<a href="#">Literatur:</a>	353
<a href="#">Anhang:</a>	355

### Indikation für die Recherche bei Evolocumab:

#### Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Evolocumab wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät um Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (ApoB), Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/Apolipoprotein A1 (ApoA1), Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) zu senken, und um (HDL-C) und (ApoA1) zu erhöhen:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die Statin-intolerant sind, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, für die ein Statin als klinisch nicht angemessen betrachtet wird.

## Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Evolocumab wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie um LDL-C, Gesamtcholesterin, ApoB und Non-HDL-C in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zu senken.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Hypercholesterolämie**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre (*ggf. anpassen*) eingeschränkt und die Recherche am 17.02.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **696** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **92** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **15** Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CVD	cardio vascular disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FH	familial hypercholesterolemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL(-C)	low-density lipoprotein cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein a
NCEP ATP	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TC	total cholesterol
TG	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA. 2014 [1]</b></p> <p><b>Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</b></p> <p>Wirkstoff: Lomitapid vom 17.03.2014</p> <p>Anmerkung FB Med: Wirkstoff nicht mehr erhältlich</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers gemäß § 11 Abs. 2 vom 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in Anspruch genommen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für Lomitapid als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)</li> <li>• b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung</li> </ul>
<p><b>G-BA. 2014 [2]</b></p> <p><b>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lomitapid vom 5. Juni 2014</b></p> <p>Anmerkung FB Med: Wirkstoff nicht mehr erhältlich</p>	<p><b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><u>a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit LDL-Apheresen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</li> </ul> <p><u>b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Eine maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</li> </ul>
<p><b>IQWiG, 2011 [3]</b></p> <p><b>Ezetimib bei Hypercholesterinämie</b></p> <p>Abschlussbericht A10-02 (Nutzenbewertung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insgesamt wurden 2 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.</li> <li>• Die Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. zu Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS).</li> <li>• Die Studie ENHANCE war eine 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten, die 14-Monats-Studie ARBITER-6-HALTS schloss insgesamt 363 Patienten ein. Relevante Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie lagen nicht vor.</li> </ul> <p><b>Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität</b></p>

- Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ezetimib und Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) für die Zielgrößen Gesamtmortalität (2 / 357 vs. 1 / 363,  $p = 0,578$ ) und vaskuläre kardiale Mortalität (2 / 357 vs. 1 / 363,  $p = 0,578$ ). Vaskuläre zerebrale und vaskuläre nichtkardiale / nichtzerebrale tödliche Ereignisse traten nicht auf.
- Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) lag für die Zielgröße Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Ezetimib vor (7 / 176 vs. 1 / 187,  $p = 0,028$ ).
- Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wurde als hoch bewertet, da unklar blieb, ob die Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden. Angesichts der Tatsache, dass der Anteil der Studienabbrecher in der Nicotinsäuregruppe größer war (27 Patienten, 14 %) als in der Ezetimibgruppe (9 Patienten, 5 %), kann das Ergebnis nicht als sicher angesehen werden.
- Aus der Studie wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials kein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ezetimib abgeleitet. Hinsichtlich der Zielgröße vaskuläre kardiale Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 / 176 vs. 1 / 187,  $p = 0,110$ ). Auch das Ergebnis für diesen Endpunkt ist potenziell hoch verzerrt, weil die Studienabbrecher nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Daten zu zerebralen oder nichtkardialen/nichtzerebralen Todesfällen lagen nicht vor.
- Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

#### **Vaskuläre Morbidität**

- Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die erhobenen vaskulären kardialen Ereignisse Myokardinfarkt (3 / 357 vs. 2 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,666$ ) und Revaskularisierungen (6 / 357 vs. 5 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,789$ ).
- Wieder-belebungen nach Herzstillstand traten nicht auf.
- Hinsichtlich der vaskulären zerebralen Morbidität (Schlaganfälle) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen vor (1 / 357 vs. 1 / 363,  $p > 0,999$ ). Daten zur vaskulären nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.
- Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) zeigte sich hinsichtlich der vaskulären kardialen Morbidität (Revaskularisierungen) kein statistisch signifikanter Unterschied (3 / 165 vs. 0 / 160 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,091$ ).
- Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei als hoch bewertet, da Patienten, die die Studie abgebrochen haben, nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden und zudem ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (Ezetimibgruppe: 5 % Studienabbrecher, Nicotinsäuregruppe: 14 % Studienabbrecher). Daten zur zerebralen sowie zur nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.
- Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße vaskuläre Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von

Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

#### **Kombinierte Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität**

- Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den kombinierten Endpunkt (10 / 357 vs. 7 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,464$ ) bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung.
- Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) erlitten mehr Patienten aus der Ezetimibgruppe als aus der Nicotinsäuregruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts bestehend aus Tod aufgrund koronarer Herzkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (9 / 165 vs. 2 / 160 Patienten mit Ereignis).
- Der beobachtete Unterschied war dabei statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ). Die zu diesem Endpunkt berichteten Daten sind allerdings nicht ausreichend ergebnissicher. Zum einen wurde in der Ergebnisdarstellung eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht berichtet („Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms“). Die Anfrage bei dem für die Studiedurchführung verantwortlichen Zentrum sowie bei dem Co-Sponsor der Studie (Firma Abbott) ergab keine klärende Information. Zum anderen ist die Auswertung zusätzlich auch aufgrund des großen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, und des auffälligen Unterschieds der Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (höherer Anteil an Studienabbrüchern in der Nicotinsäuregruppe) als nicht ausreichend ergebnissicher anzusehen. Die Ergebnisse gingen daher nicht in die Nutzenbewertung ein.
- Zusammenfassend ergab sich für die kombinierten Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Informationen zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen lediglich für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) vor.
- Allerdings wurden keine detaillierten Ergebnisse zu dieser Zielgröße dargestellt, sondern lediglich berichtet, dass weder zu Studienbeginn noch zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war.
- Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da keine Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und den durchgeführten Analysen vorliegen.
- Es ergab sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

#### **Unerwünschte Ereignisse:**

Zusammenfassend ergab sich für die unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Schaden von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure ergab sich für diese Zielgrößen ebenfalls weder

	<p>ein Hinweis noch ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib.</p> <p><b>Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Basis der verfügbaren Daten zu Subgruppenmerkmalen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen.</li> </ul> <p><b>Fazit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.</li> <li>• Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.</li> <li>• Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2014 [4]</b></p> <p><b>Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)</b></p>	<p><b>§ 3 Indikationen</b></p> <p>(1) LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder</p> <p>- 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.</p> <p>Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.</p> <p>(2) LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschluss-krankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).</p> <p>(3) Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten, die auf eine mindestens sechsmo- natige Behandlung mit mindestens drei Ba-sistherapeutika (eines da- von Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleu- kin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht. Ein Behandlungs- zyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentli- chen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur er- folgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivi- täts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmi- gung gemäß §§ 2 und 8.</p> <p><b>§ 9 Auswahl des Verfahrens</b></p> <p>(1) Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese bei Hypercholes- terinämie gemäß § 3 Absatz 1 oder bei isolierter Lp(a)-Erhöhung ge- mäß § 3 Absatz 2 erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beach- tung des Wirtschaftlichkeitsgebotes.</p>

	<p>(2) Zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.</p> <p>(3) Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis gemäß § 3 Absatz 3 darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.</p>
<p><b>G-BA, 2003 [5]</b></p> <p><b>Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen</b></p> <p>Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V.</p> <p>Stand: <b>25.07.2003</b></p>	<p><u>„Schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ lia) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien (einschließlich der Indikation Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Indikationen schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ lia) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien zur LDL-Apherese sind seit 1990 in den Richtlinien des Bundesausschusses vorgesehen</li> <li>• Die aktuelle Recherche zeigte, dass es keine validen Studien gibt, welche die LDL-Apherese in Bezug auf relevante klinische Outcome-Parameter (Morbidity wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK und Mortalität) evaluieren</li> <li>• Ein bestimmter Schwellenwert, auf den das LDL gesenkt werden sollte, bis zu dem eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes zu erreichen ist, ist nicht wissenschaftlich belegt</li> <li>• Es konnten keine Studien gefunden werden, in denen sich eines der 5 derzeit in Deutschland nach dem MPG zugelassenen Verfahren zur LDL-Apherese in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte als überlegen erwiesen hat</li> <li>• Für bestimmte schwere, therapierefraktäre Krankheitsverläufe sind derzeit keine therapeutischen Alternativen gesichert. Die derzeit geltenden Regelungen des Bundesausschusses zur LDL-Apherese sollten unter der Auflage beibehalten werden, dass die LDL-Apherese nur bei konventionell „austherapierten“ Patienten als ultima ratio in Frage kommen kann. Ein unzureichender Behandlungserfolg nach Statintherapie und/oder Therapie mit Cholesterin-Absorptionshemmern, ggf. auch in Kombination mit Statinen oder eine Unverträglichkeit müssen nachgewiesen sein.“</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2011 [6]</b></p> <p><b>Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Pitavastatin) nach §35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 18. August 2011</b></p>	<p>I.</p> <p>Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend §35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V von Pitavastatin gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 gilt gemäß §35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.</p> <p>II.</p> <p>Die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“, in Stufe 2 in Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (Banz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juli 2011 (Banz. S. 2817), wird wie folgt neu gefasst:</p> <p>„Stufe: 2</p> <p>Wirkstoffgruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer, Festbetragsgruppe Nr.: 1, Status: verschreibungspflichtig</p> <p>Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:</p>

	<p>Atorvastatin 30,7 Atorvastatin calcium-3-Wasser</p> <p>Fluvastatin 57,8 Fluvastatin natrium</p> <p>Lovastatin 26,2</p> <p>Pitavastatin 2,3 Pitavastatin hemicalcium</p> <p>Pravastatin 26,4 Pravastatin natrium</p> <p>Rosuvastatin 11,7 Rosuvastatin calcium</p> <p>Simvastatin 28,9</p> <p>Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen, Darreichungsformen: Hartkapseln, Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten“</p>
<p><b>G-BA, 2009 [7]</b></p> <p><b>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Ezetimib</b></p>	<p><u>Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zu Diät zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird,</li> </ul> <p><u>Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht,</li> <li>• homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</li> </ul> <p>Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen).</p> <p>Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder</li> <li>• eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote</li> <li>• Hypercholesterinämie vorliegt oder das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist oder</li> <li>• eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.</li> </ul>

## Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

<p><b>Lou L, et al. 2015 [8]</b></p> <p><b>Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis aimed to examine critically the evidence for safety by analyzing trials comparing ezetimibe–statin combination therapy with statin monotherapy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients &gt;18 years of age diagnosed with hypercholesterolemia, whose low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were above NCEP ATP III guidelines  Intervention: coadministration of ezetimibe and statins (treatment duration&gt;4 weeks)  Komparator: statin monotherapy (treatment duration&gt;4 weeks)  Endpunkt: serious adverse events, treatment discontinuations, allergic reactions or rashes, patients with alanine aminotransferase (ALT) <math>\geq 3x</math> upper limit of normal (ULN), patients with aspartate aminotransferase (AST) <math>\geq 3x</math> ULN, gastrointestinal adverse events, and patients with creatine kinase (CK) <math>&gt;10x</math> ULN</p> <p>Suchzeitraum: January 2002 to April 2014  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 RCTs/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool, risk of bias was not used as an exclusion criterion</p> <p>Heterogenität: <math>\chi^2</math> test and its results, p value and I2 statistic used, fixed-effects models used for the meta-analysis</p> <p>Publication bias: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Nur 8 der 20 Studien mit PHC-PatientInnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S: simvastatin; A: atorvastatin; L: lovastatin; P: pravastatin eingesetzt</li> <li>• Studiendauer 6 oder 12 Wochen (n = 2 bzw. 6)</li> </ul> <p><u>Gesamtergebnisse</u></p> <p>Coadministration of ezetimibe and statins did not result in significant increases in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• total adverse events (30% vs 29%, p=0.34),</li> <li>• serious adverse events (2% vs 1.6%, p=0.81),</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• treatment discontinuation (3.5% vs 2.9%, p=0.22),</li> <li>• gastrointestinal adverse events (5% vs 4%, p=0.08),</li> <li>• allergic reaction or rash (0.9% vs 1.3%, p=0.33),</li> <li>• creatine kinase(CK) &gt;10x upper limit of normal (ULN) (0.2% vs 0.2%, p=0.86),</li> <li>• alanine aminotransferase(ALT) ≥3x ULN (0.5% vs 0.4%, p=0.96),</li> <li>• aspartate aminotransferase(AST) ≥3x ULN (0.4% vs 0.4%, p=0.58).</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The incidence of adverse events was similar between ezetimibe–statin combination therapy and statin monotherapy, thus, we recommend combination therapy for patients with hypercholesterolemia at high risk for cardiovascular and cerebrovascular disease.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PHC-PatientInnen nicht als Subgruppe untersucht</li> <li>• Arten der PHC nicht spezifiziert</li> <li>• Komorbiditäten wie Diabetes oder KHK kein Ausschlussgrund</li> <li>• Angaben zu Col und Finanzierung fehlen</li> </ul>
<p><b>Jiang Z, et al. 2014 [9]</b> <b>Efficacy and Safety of Pitavastatin Versus Simvastatin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b></p>	<p>1. Fragestellung The present study represents, to the best of our knowledge, the first systematic review and meta-analysis to examine both the efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with <b>primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia</b> (without co-morbidities) Intervention: pitavastatin Komparatoren: simvastatin Endpunkte: LDL-C, TC, TG and HDL-C</p> <p>Suchzeitraum: bis Januar 2014 Anzahl der eingeschlossenen Studien: 5 RCTs/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</p> <p>Heterogenitätsanalysen: determined by the Chi-square test, fixed-effects model if I2 value was ≤50 %, random-effects model if I2 statistic was &gt;50 %</p> <p>Publication bias: funnel plot used</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• two studies compared 20 mg simvastatin with 2 mg pitavastatin</li> <li>• three trials compared 40 mg simvastatin with 4 mg pitavastatin</li> <li>• metaanalysis included 4 RCTs/1 468 subjects</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• similar efficacy of pitavastatin (versus simvastatin) in lowering LDL-C: mean difference -0.09 %; 95 % CI -0.21 to 0.02</li> <li>• Pitavastatin also had similar effects to simvastatin on other major aspects of plasma lipids, including TC, TG and HDL-C</li> <li>• most common adverse events: headache, nasopharyngitis, gastrointestinal symptoms, transaminase elevation, constipation, myalgia</li> <li>• none of the adverse effects differed significantly between groups</li> <li>• numbers of serious adverse events and discontinuations of intervention were higher in studies with higher dosage</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In clinical trials, pitavastatin was comparable to simvastatin in both efficacy and safety profile. Large scale, high-quality observational studies are required to determine whether the advantage of pitavastatin in metabolism profiles could be translated into noticeable benefits.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• study supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (Grant number 81370375 to Ding Zhi Fang)</li> <li>• no conflicts of interest to disclose</li> <li>• Arten der PHC nicht spezifiziert</li> <li>• Endpunkte nicht offensichtlich patientenrelevant, Validität als Surrogatendpunkte nicht diskutiert</li> </ul>
<p><b>Guo J, et al. 2012 [10]</b></p> <p><b>Meta-Analysis of Safety of the Coadministration of Statin With Fenofibrate in Patients With Combined Hyperlipidemia</b></p>	<p>1. Fragestellung The present study tested the safety of coadministration of statin with fenofibrate.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: <b>combined hyperlipidemia</b> Intervention: statin-fenofibrate combination therapy Komparatoren: statin monotherapy Endpunkte: adverse events during follow-up including discontinuation because of any adverse event, any adverse events, adverse events related to study drug, serious adverse events, adverse liver events, adverse muscle events</p> <p>Suchzeitraum: bis März 2011 Anzahl der eingeschlossenen Studien: 6 Studien/1 628 subjects</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: data on study quality collected (allocation, blinded issues, rate of patients lost to follow-up)</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Q and I2 statistics used, fixed-effects meta-analysis models used</p> <p>Publication bias. k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin used</li> <li>• discontinuation attributed to any adverse events (six trials): 4.5% vs. 3.1 %, p = 0.20</li> <li>• any adverse events (five trials): 42% vs. 41%, p = 0.82</li> <li>• adverse events related to study drug (three trials): 10.9% vs. 11.0%, p = 0.95</li> <li>• serious adverse events (four trials): 2.0% vs. 1.5%, p = 0.71</li> <li>• Incidence of alanine aminotransferase and/or aspartate aminotransferase &gt;3 times upper limit of normal in the combination therapy arm was significantly higher than in the statin monotherapy arm (3.1% vs. 0.2%, p = 0.0009)</li> <li>• no case of myopathy or rhabdomyolysis was reported</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, statin-fenofibrate combination therapy was tolerated as well as statin monotherapy. Physicians should consider statin-fenofibrate combination therapy to treat patients with mixed dyslipidemia.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nur in PubMed gesucht</i></li> <li>• <i>Keine Angaben zu Col und Finanzierung</i></li> </ul>
<p><b>Zechmeister I, et al. 2009 [11]</b></p> <p><b>Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie</b></p>	<p>6. Fragestellung Ist die LDL-Apherese bei Patienten mit familiärer und therapierefraktärer Hypercholesterinämie eine wirksame und sichere Alternative zur alleinigen medikamentösen Therapie inkl. diätetischer Maßnahmen?</p> <p>7. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie <b>homozygoter und therapierefraktärer heterozygoter</b> Ausprägung Intervention: LDL-Apherese (+ medikamentöse Lipidsenkung) nach folgenden Verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dextransulfatverfahren</li> <li>• Immunadsorption</li> <li>• Lipidfiltration</li> <li>• Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.)</li> <li>• Direkte Adsorption von Lipoproteinen aus Vollblut (DALI)</li> </ul> <p>Komparator: medikamentöse Therapie inkl. Diät Endpunkte: Kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, Senkung des LDL, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum: bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Die Beurteilung der internen Validität der Studien basiert auf dem Internen Manual des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (LBI-HTA), GRADE</p>

	<p>8. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Primärstudien mit der Kontrollintervention „nur medikamentöse Lipidsenkung“, die die gewählten Endpunkte untersuchen, gefunden</li> <li>• drei unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien, vier Zeitserien und drei öffentlich finanzierte systematische Übersichtsarbeiten* (mit insgesamt 23 Primärstudien, auch älteren Datums) eingeschlossen</li> <li>• angewendete Apheresetechniken unterschiedlich, am häufigsten DALI- und Dextransulfatverfahren</li> <li>• Frage nach der <u>Wirksamkeit</u> der Lipidapherese in Bezug auf klinische Endpunkte nicht verlässlich zu beantworten, zentrale Probleme: fehlende Kontrollgruppen, Verwendung von Surrogatparametern (insbesondere Reduktion des LDL-Spiegels)</li> <li>• hinsichtlich <u>Lebensqualität</u> weisen Angaben zur Angina-pectoris-Symptomatik auf eine Verbesserung hin, Darstellung sehr allgemein ohne Anwendung konkreter Lebensqualitätsinstrumente, Verlässlichkeit aus o.g. Gründen eingeschränkt</li> <li>• in den <u>Übersichtsarbeiten</u> vereinzelt kontrollierte Studien älteren Datums vorhanden, untersuchen jedoch nicht die definierten Outcomes, ältere Studien, die relevante klinische Endpunkte berücksichtigen, sind von eingeschränkter Qualität, Frage nach <u>Wirksamkeit</u> auch hier nicht verlässlich zu beantworten, Verbesserung der <u>Symptomatik</u> als möglich, aber nicht gesichert beschrieben</li> <li>• häufigst genannte <u>Nebenwirkungen</u> (1–13% der durchgeführten Einzelbehandlungen): vorübergehende Übelkeit und Erbrechen sowie Hypotonie</li> <li>• <u>schwerere Nebenwirkungen</u> wie allergische Reaktionen oder Schock: bezogen auf alle Behandlungen selten beschrieben (&lt; 1%)</li> <li>• Einschätzung allgemeiner Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt unsicher</li> <li>• in betreffenden Studien weniger kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Revaskularisationen in Apheresegruppen im Vergleich zur medikamentösen Behandlung, Ergebnisse nicht signifikant, Aussagekraft zusätzlich durch mögliches „confounding“ eingeschränkt</li> </ul> <p>* Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2003, DeMott 2008, Moga 2004</p>
	<p>9. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<p>Die vorhandene Evidenz deutet auf einen möglichen Nettonutzen der evaluierten Intervention bei der Morbidität und Mortalität koronarer Herzerkrankungen hin, die Qualität der Evidenz ist jedoch insgesamt sehr niedrig.</p> <p><i>10. Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>erstellt im Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich</i></li><li>• <i>Studienpopulationen heterogen (z.B. teilweise nur Personen mit homozygoter oder heterozygoter Hypercholesterinämie, teilweise auch andere Formen von Hypercholesterinämie)</i></li></ul>
--	---

## Leitlinien

<p><b>DeMott K, et al. 2008 [12]</b></p> <p><b>NICE</b></p> <p>Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia (CG71)</p>	<p>Fragestellung(en)</p> <p>7. What is the effectiveness of aggressive (maximal) cholesterol lowering in people with FH using pharmacological therapy?</p> <p>8. What is the effectiveness in improving outcome in individuals with FH of the following monotherapy i.e.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins versus placebo</li> <li>• Resins versus placebo</li> <li>• Niacin versus placebo</li> <li>• Fibrates versus placebo</li> <li>• Fish oils (omega 3 fatty oils) versus placebo</li> <li>• Ezetimibe versus placebo</li> </ul> <p>in improving outcome in individuals with FH?</p> <p>9. What is the effectiveness of the following adjunctive pharmacotherapy with statins in individuals with FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins and resins</li> <li>• Statins and niacin</li> <li>• Statins and fibrates</li> <li>• Statins and fish oils</li> <li>• Statins and resins with nicotinic acid</li> <li>• Statins and ezetimibe?</li> </ul> <p>10. What is the clinical and cost effectiveness of the following interventions to reduce LDL cholesterol and improve outcome in people with either heterozygous FH or homozygous FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apheresis alone versus no intervention/usual care</li> <li>• Apheresis and drug therapy versus drug therapy alone</li> <li>• Plasmapheresis &amp; drug therapy versus drug therapy alone</li> <li>• Ileal bypass versus no intervention (heterozygote)</li> <li>• Apheresis versus plasmapheresis</li> </ul>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und informale Konsensusprozesse - eigene Checklisten – externes und internes Konsultationsverfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Update: Following the recent surveillance review which checks the need to update CG71, this guideline should not be updated at this time. This guideline will be checked again for update at its scheduled time point (Next review date: September 2016)</li> <li>– Suchzeitraum: bis Ende 2007</li> <li>– <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Empfehlungen nicht mit Literaturstellen verknüpft intransparente Darstellung)</i></li> </ul> </li> </ul>

	<p>LoE: siehe Anhang dieser Synopse</p> <p>GoR: schlagen sich in den Formulierungen wider “To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.”</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>2.11.2 Related NICE Guidance</p> <p>... Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE technology appraisal 132 (2007). Available from <a href="http://www.nice.org.uk/TA132">www.nice.org.uk/TA132</a> (siehe unten in dieser Synopse) ...</p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise (aus der html-basierten online-Version)</p> <p><b>1.1 Diagnosis</b></p> <p>1.1.5 Healthcare professionals should consider a clinical diagnosis of homozygous FH in adults with a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration greater than 13 mmol/l and in children/young people with an LDL-C concentration greater than 11 mmol/l. All people with a clinical diagnosis of homozygous FH should be offered referral to a specialist centre.</p> <p>1.1.16 In children at risk of homozygous FH because of two affected parents or because of the presence of clinical signs, for example, cutaneous lipid deposits (xanthomata), LDL-C concentration should be measured before the age of 5 years or at the earliest opportunity thereafter. If the LDL-C concentration is greater than 11 mmol/l then a clinical diagnosis of homozygous FH should be considered.</p> <p><b>1.3.1 Drug treatment</b></p> <p><u>Adults</u></p> <p>1.3.1.2 Statins should be the initial treatment for <u>all adults with FH</u>.</p> <p>1.3.1.6 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of <u>adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia</u> who would otherwise be initiated on statin therapy but who are unable to do so because of contraindications to initial statin therapy.</p> <p>1.3.1.7 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of <u>adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia</u> who are intolerant to statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.11).</p> <p>1.3.1.8 Ezetimibe, coadministered with initial statin therapy, is recommended as an option for the treatment of <u>adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia</u> who have been initiated on statin therapy when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• serum total or LDL-C concentration is not appropriately controlled (as defined in recommendation 1.3.1.10) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.11) and</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• consideration is being given to changing from initial statin therapy to an alternative statin.</li> </ul> <p>1.3.1.10 For the purposes of this guidance, appropriate control of cholesterol concentrations should be based on individualised risk assessment in accordance with national guidance on the management of cardiovascular disease for the relevant populations.</p> <p>1.3.1.11 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy should be defined as the presence of clinically significant adverse effects from statin therapy that are considered to represent an unacceptable risk to the patient or that may result in compliance with therapy being compromised. Adverse effects include evidence of new-onset muscle pain (often associated with levels of muscle enzymes in the blood indicative of muscle damage), significant gastrointestinal disturbance or alterations of liver function tests.</p> <p>1.3.1.15 <u>Adults with FH</u> with intolerance or contraindications to statins or ezetimibe should be offered a referral to a specialist with expertise in FH for consideration for treatment with either a bile acid sequestrant (resin), nicotinic acid, or a fibrate to reduce their LDL-C concentration.</p> <p>1.3.1.16 The decision to offer treatment with a bile acid sequestrant (resin), nicotinic acid or a fibrate in addition to initial statin therapy should be taken by a specialist with expertise in FH.</p> <p>1.3.1.17 Healthcare professionals should exercise caution when adding a fibrate or nicotinic acid to a statin because of the risk of muscle-related side effects (including rhabdomyolysis). Gemfibrozil and statins should not be used together.</p> <p>1.3.1.18 Adults with FH who are prescribed nicotinic acid should be offered advice on strategies that reduce flushing. Such advice should include taking low initial doses with meals and/or aspirin 30 minutes before the first daily dose.</p> <p><u>Children and young people</u></p> <p>1.3.1.20 Lipid-modifying drug therapy for a <u>child or young person with FH</u> should usually be considered by the age of 10 years. The decision to defer or offer lipid-modifying drug therapy for a child or young person should take into account:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• their age</li> <li>• the age of onset of coronary heart disease within the family, and</li> <li>• the presence of other cardiovascular risk factors, including their LDL-C concentration.</li> </ul> <p>1.3.1.22 When the decision to initiate lipid-modifying drug therapy has been made in children and young people, statins should be the initial treatment. Healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should choose a statin that is licensed for use in the appropriate age group.</p>
--	---

1.3.1.23 Statin therapy for children and young people with FH should usually be prescribed at the doses specified in the 'British national formulary (BNF) for children'.

1.3.1.24 In exceptional instances, for example, when there is a family history of coronary heart disease in early adulthood, healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should consider offering:

- a higher dose of statin than is licensed for use in the appropriate age group, and/or
- more than one lipid-modifying drug therapy, and/or
- lipid-modifying drug therapy before the age of 10 years.

1.3.1.25 In children and young people with homozygous FH, LDL-C concentration may be lowered by lipid-modifying drug therapy and this should be considered before LDL apheresis (see section 1.3.3).

1.3.1.26 In children and young people with FH who are intolerant of statins, healthcare professionals should consider offering other lipid-modifying drug therapies capable of reducing LDL-C concentration (such as bile acid sequestrants [resins], fibrates or ezetimibe).

#### Adults and children/young people

1.3.1.29 Healthcare professionals should consider offering fat-soluble vitamin (vitamins A, D and K) and folic acid supplementation for adults or children/young people with FH who are receiving long-term treatment with bile acid sequestrants (resins).

1.3.1.31 When the decision has been made to offer adults or children/young people with FH treatment with a statin, baseline liver and muscle enzymes (including transaminases and creatine kinase, respectively) should be measured before initiation of therapy. However, people with raised liver or muscle enzymes should not routinely be excluded from statin therapy.

### **1.3.3 Specialist treatment**

#### LDL-lowering apheresis

1.3.3.1 Healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of adults and children/young people with homozygous FH (see recommendations 1.1.5 and 1.1.16). The timing of initiation of LDL apheresis should depend on factors such as the person's response to lipid-modifying drug therapy and presence of coronary heart disease.

1.3.3.2 In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with heterozygous FH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham. 2013 [13]</b></p> <p>AMG 145 for hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia</p> <p>Anm FB Med: AMG 145 = Evolocumab</p>	<p>Target Group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary hyperlipidaemia: heterozygous familial (He-FH) and non-familial forms – alone or in combination with a statin.</li> <li>• Mixed dyslipidaemia – alone or in combination with a statin.</li> <li>• Primary homozygous familial hypercholesterolaemia (Ho-FH) – as adjunct to other lipid-lowering therapies (e.g. statins or LDL apheresis).</li> </ul> <p><b>EXISTING COMPARATORS and TREATMENTS</b></p> <p>Guidelines recommend that patients with primary hyperlipidaemia should undergo a formal risk assessment (such as the Framingham risk equation) to ascertain their risk of developing CVD. This incorporates factors such as the patient's age, sex, systolic blood pressure, TC, HDL-C, smoking status, and left ventricular hypertrophy. For those patients judged to be at high risk, the first step is to instigate lifestyle changes including dietary modification, smoking cessation, and exercise if possible. Drug therapy, may be considered where this is ineffective, or in patients with FH.</p> <p>Current pharmacological treatment options for hyperlipidaemia in the primary prevention of CVD include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statin therapy – statins licensed for use in the UK include:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Simvastatin</li> <li>○ Pravastatin</li> <li>○ Fluvastatin</li> <li>○ Atorvastatin</li> <li>○ Rosuvastatin</li> </ul> </li> <li>• Ezetimibe – if the patient has contraindications or is intolerant to statins. May be used in combination with statins if serum total LDL-C concentration is not appropriately controlled.</li> </ul> <p>Current treatment options for hyperlipidaemia in the secondary prevention of CVD include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins.</li> <li>• Nicotinic acid with an anti-flushing agent such as laropiprant, in combination with a statin or as monotherapy.</li> <li>• Fibrates and anion exchange resins – for severe isolated hypertriglyceridaemia (TG &gt;10 mmol/L) but where this co-exists with hypercholesterolaemia (i.e. in mixed hyperlipidaemia), LDL-reduction remains the priority and thus statins tend to remain first-line. May be considered for secondary prevention in people with CVD who are unable to tolerate statins or in FH in combination with a statin.</li> <li>• Specialist treatment for Ho-FH, and in exceptional cases, for He-FH.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LDL lowering apheresis may be given in the event of an inadequate response to lipid modifying drug therapy.</li> <li>○ Liver transplantation after lipid modifying drug therapy and LDL apheresis.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>IMPACT – SPECULATIVE</b></p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduced LDL-C levels and dyslipidaemia resulting in decreased risk of CVD</li> <li>• need for SC injections. Training required for patients and staff. Some patients may be unable to self-administer (expert clinical opinion)</li> </ul>
<p><b>AkdÄ. 2012 [14]</b> Arzneiverordnung in der Praxis (AVP): Fettstoffwechselstörungen</p>	<p><b>Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen</b></p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absolute Indikation zur lipidsenkenden Therapie besteht bei klinischen Komplikationen (familiäre Hypercholesterinämie, vor allem in homozygoter Merkmalsform)</li> <li>• wegen Risiken einer hochwirksamen Langzeittherapie im Kindesalter wird Indikation zur medikamentösen Behandlung in der Regel erst ab dem zehnten Lebensjahr gestellt (bei Mädchen üblicherweise nach der Menarche), wenn vorangehende fettreduzierte Diät (sechs bis zwölf Monate) nicht erfolgreich war</li> <li>• <b>Statine</b> auch bei Kindern als Mittel der ersten Wahl</li> <li>• aus Erwachsenenstudien bekanntes Nebenwirkungsprofil, insbesondere kein Hinweis für nachteilige Wirkungen auf die körperliche Entwicklung</li> <li>• erhebliche Unsicherheit bei pädiatrischer Anwendung bezüglich Langzeitsicherheit, wenige Zulassungsstudien mit relativ geringer Anzahl pädiatrischer Patienten bei begrenzter Studiendauer (maximal zwei Jahre) nicht hinreichend aussagekräftig</li> <li>• zuerst alle möglichen nichtpharmakologischen Maßnahmen ausschöpfen</li> </ul> <p><u>Familiäre Hypercholesterinämie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sehr hohes kardiovaskuläres Risiko erfordert per se Indikationsstellung zur lipidsenkenden Behandlung</li> <li>• plazebokontrollierte klinische Studien kaum zu rechtfertigen – liegen nicht vor</li> <li>• Aussagekraft von klinischen Studien zum Vergleich verschiedener Lipidsenker bei heterozygoter FH beschränkt wegen Surrogatparametern wie die Intima-Media-Dicke</li> <li>• Hinweise aus Kohortenstudien unsicher</li> <li>• Behandlung der FH begründet sich vor allem aus Extrapolation der Ergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien zur polygenen Hypercholesterinämie</li> <li>• nach Leitlinie von NICE zur FH Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration von über 50 % gegenüber Ausgangswert empfohlen</li> <li>• Therapeutika der ersten Wahl: Statine in hoher Dosierung,</li> <li>• bei nicht ausreichender Wirkung kombiniert mit weiteren Lipidsenkern</li> <li>• Lipidapherese für medikamentös nicht ausreichend beeinflussbare, schwere Hypercholesterinämien wie z. B. die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH) und sonstige therapierefraktäre heterozygote Manifestationen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko</li> </ul>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2010 [15]</b></p> <p>Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia.</p>	<p>Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who would otherwise be initiated on statin therapy (as per NICE guidance TA 94 in adults with non-familial hypercholesterolaemia) but who are unable to do so because of contraindications to initial statin therapy.</p> <p>Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who are intolerant to statin therapy.</p> <p>Ezetimibe, coadministered with initial statin therapy, is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who have been initiated on statin therapy (as per NICE guidance TA 94 in adults with non-familial hypercholesterolaemia) when:</p>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• serum total or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in section 1.5) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy</li><li>• consideration is being given to changing from initial statin therapy to an alternative statin</li></ul>
--	--

### **Primärstudien**

Eine systematische Suche nach Primärliteratur wurde nicht in Auftrag gegeben.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 17.02.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees
2	(hyper-cholesterolem* or hyper cholesterolem* or hypercholesterolem* or hyper-cholesterolaem* or hyper cholesterolaem* or hypercholesterolaem*):ti,ab,kw
3	therapy:ti,ab,kw or therapies:ti,ab,kw or treatment*:ti,ab,kw or treat:ti,ab,kw or reduce*:ti,ab,kw or decrease:ti,ab,kw or lower:ti,ab,kw
4	(maximal lipid lowering therapy):ti,ab,kw
5	#1 or #2
6	#3 or #4
7	#6 and #5
8	#7 from 2010-2015

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.02.2015

#	Suchfrage
1	"hypercholesterolemia/drug therapy"
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])
3	(((((therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract]) OR decrease[Title/Abstract]) OR lower[Title/Abstract] OR therapeutic*[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract]) OR ((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*))[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
8	#6 OR #7
9	(#8) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/17"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.02.2015

#	Suchfrage
1	"hypercholesterolemia"[MeSH Terms]
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
5	(#4) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/17"[PDAT])

## Literatur:

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Lomitapid vom 17.03.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [www.g-ba.de/downloads/92-975-414/Nutzenbewertung\\_2013-12-15-D093%20Lomitapid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-414/Nutzenbewertung_2013-12-15-D093%20Lomitapid.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid vom 5. Juni 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2013-12-15-D-093\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_BAnz.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ezetimib bei Hypercholesterinämie (Abschlussbericht A10-02). Köln (GER): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 90).[https://www.iqwig.de/download/A10-02\\_Abschlussbericht\\_Ezetimib\\_bei\\_Hypercholesterinaemie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL\\_2014-07-17.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL_2014-07-17.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Siegburg (GER): G-BA 2003; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>, Zugriff am 17.02.2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Pitavastatin) nach §35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 18. August 2011. Berlin (Ger): G-BA 2011; [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1377/2011-08-18\\_35a\\_HMG-CoA-Reduktasehemmer\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1377/2011-08-18_35a_HMG-CoA-Reduktasehemmer_BAnz.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Ezetimib. Berlin (Ger): G-BA 2009; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1198/2009-12-17-AMR4-Ezetimib\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1198/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_ZD.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
8. Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis. Intern Med J 2015; .
9. Jiang Z, Gong RR, Qiu L, Wang Q, Su M, Liu XJ, Hu MS, Lin J, Fang DZ. Efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Drug Investig 2014; 34 (9): 599-608.
10. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, Hou R, Qin Y. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (2): 1296-301.

11. Zechmeister I, Mathis S, Guba B, Gartlehner G. Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht. Med Klin (Munich) 2009; 104 (1): 1-9.
12. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London (UK): National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners 2008; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>, Zugriff am 17.02.2015.
13. NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). AMG 145 for hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia. Birmingham (UK): NIHR HSC 2013; [www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2030/2369.4ce30d11.AMG145\\_Mar13.pdf](http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2030/2369.4ce30d11.AMG145_Mar13.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
14. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). AVP: Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis: Fettstoffwechselstörungen, 3 Auflage 2012; Band 39 (Sonderheft 1): -(Therapieempfehlungen). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>, Zugriff am 17.02.2015.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypercholesterolaemia - ezetimibe: review decision - November 2010. Review of NICE Technology Appraisal Guidance No 132; Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia (TA132). London (UK): NICE 2010; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta132/documents/ta132-hypercholesterolaemia-ezetimibe-review-update-august-2011>, Zugriff am 17.02.2015.

### Anhang:

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies  High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Abbildung 12: aus DeMott K, et al. 2008