



Zusammenfassende Dokumentation

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

Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie,
≥ 12 Jahre)

Vom 4. Juli 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	23
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Ultragenyx Germany GmbH	42
5.2	Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	67

5.3	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM), Cascade Screening and Registry for High Cholesterol (CareHigh), D-A-CH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).....	73
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH	87
5.5	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	93
5.6	Stellungnahme der Chiesi GmbH.....	98
5.7	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	105
D.	Anlagen	109
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	109
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	126

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 26. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Evinacumab in dem Anwendungsgebiet „Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 6. Juli 2023 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche

Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie“ hat Evinacumab die erstmalige Zulassung am 17. Juni 2021 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Juli 2023 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Evinacumab in diesem erstzugelassenen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 11. Dezember 2023 erfolgten Zulassung von Evinacumab in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung von „Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 1. März 2024.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 6. Januar 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Evinacumab mit dem Anwendungsgebiet

„Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).“

eingereicht.

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evinacumab (Evkeeza) gemäß Fachinformation

Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.07.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Evinacumab:

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

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

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

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen

Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

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

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

- zu 1. Neben Evinacumab sind zur Behandlung der homozygot familiären Hypercholesterinämie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Colestyramin und Colesevelam als Anionenaustauscher, Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und Evolocumab als Proprotein-konvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9) - Hemmer zugelassen. Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, ist Gemfibrozil als Fibrat zugelassen. Darüber hinaus ist Lomitapid zur Behandlung der homozygot familiären Hypercholesterinämie bei Erwachsenen zugelassen, jedoch in Deutschland nicht in Verkehr.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vor:
 - Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
 - Evolocumab (Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter Hypercholesterinämie: Beschluss vom 9. März 2016)
 - Lomitapid (Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie: Beschluss vom 27. November 2015)
 - Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
 - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)

- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
 - ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.
- Weiterhin besteht gemäß Anlage III Nr. 35a eine Verordnungseinschränkung für Evolocumab in der vorliegenden Indikation. Demnach ist Evolocumab jeweils nicht verordnungsfähig, solange es mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Dies gilt nicht für Patienten:
 - mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder
 - mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.
 - Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt in der Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden – die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von 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 nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, durchgeführt werden. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.
- Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.
- Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.

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

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

Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statin-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden. Das Fibrat Gemfibrozil ist im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend untersucht. Insbesondere auch vor dem Hintergrund der limitierten Evidenz wird Gemfibrozil nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angesehen. Lomitapid wurde in Deutschland erstmals am 15. Dezember 2013 in Verkehr gebracht. Im Beschluss vom 27. November 2015 wurde für Lomitapid bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Lomitapid ist seit Ende 2014 in Deutschland nicht mehr in Verkehr und es wird davon ausgegangen, dass keine hinreichenden Erfahrungen in der Anwendung in der klinischen Praxis mit diesem Wirkstoff vorliegen. Somit kommt Lomitapid im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als Therapieoption infrage.

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

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

Kann mit einer maximal tolerierten konventionellen lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden,

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

stellen laut Leitlinienempfehlung Evolocumab und/oder die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie, die nächsten Optionen der Therapieeskalation dar.

Mit Evolocumab liegt ein Wirkstoff zur Behandlung jener Personen vor, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft wurden. Für Evolocumab hat der G-BA für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Beschluss vom 9. März 2016) keinen Zusatznutzen festgestellt. Der Wirkstoff hat jedoch Eingang in die Empfehlungen relevanter Leitlinien gefunden. Vor dem Hintergrund, dass neben der LDL-Apherese auch eine pharmakologische Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung steht, wird Evolocumab für Patientinnen und Patienten in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evinacumab wie folgt bewertet:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie ELIPSE-HoFH heran. Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-1719 vor.

Studie ELIPSE-HoFH

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie ELIPSE-HoFH untersuchte die Gabe von Evinacumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei 65 Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer diagnostizierten homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie sollte dabei ein maximal toleriertes Statin, Ezetimib, einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) und ggf. zusätzlich eine LDL-Apherese oder andere lipidsenkende Wirkstoffe umfassen. Nach einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten entweder mit Evinacumab oder Placebo behandelt wurden, wurden alle Patientinnen und Patienten in einer 24-wöchigen offenen Behandlungsphase ausschließlich mit Evinacumab behandelt. Danach konnten die Studienteilnehmenden die Behandlung mit Evinacumab in der offenen 1-armigen Studie R1500-CL-1719 optional fortsetzen.

Eingeschlossene Patientenpopulation

Die Patientinnen und Patienten der Studie ELIPSE-HoFH waren zu Studienbeginn im Mittel ca. 42 Jahre alt, wobei zwei Patientinnen und Patienten jünger waren als 18 Jahre, und wiesen im Mittel LDL-C-Werte von ca. 255 mg/dl auf. Die Zeit seit der HoFH-Diagnose betrug im Mittel ca. 14 Jahre (im Median ca. 9 Jahre). Die Ergebnisse der Genotypisierung zeigen, dass bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten eine Restaktivität des LDL-Rezeptors von über 15 % vorlag³. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Dossier darauf hin, dass eine entsprechende Restaktivität des LDL-Rezeptors mit einer weniger schweren Ausprägung der Erkrankung assoziiert ist. Im Stellungnahmeverfahren wurde vorgetragen, dass aufgrund der homozygoten Ausprägung der Erkrankung, die Patientinnen und Patienten bereits in früher Kindheit sehr hohe LDL-C-Werte aufweisen und dadurch ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bestehen würde. Entsprechend hätten Betroffene mit HoFH eine sehr niedrige Lebenserwartung von zum Teil nur 20 bis 30 Jahren. Das mittlere Alter der Studienpopulation, die Zeit seit der zurückliegenden Diagnose und die Ergebnisse der

³ Modul 4A Evinacumab, Seite 183: In der Studie wiesen 32,3 % der Patientinnen und Patienten einen null/null-Genotyp (Restaktivität des LDL-Rezeptors unter 15%, schwerwiegende Ausprägung der HoFH) und 16,9 % einen negativ/negativ-Genotyp (Keine Restaktivität des LDL-Rezeptors, schwere Ausprägung der HoFH) auf.

Genotypisierung würden aus Sicht der AKdÄ dafür sprechen, dass die Studienteilnehmenden einen klinisch eher milden Verlauf der HoFH aufweisen. Dies stünde im Einklang mit den Patientencharakteristika, die zeigen, dass zwar bei ca. 91 % der Studienteilnehmenden eine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren, jedoch nur bei ca. 52 % eine manifeste koronare Herzkrankheit vorlag.

Vor diesem Hintergrund bestehen Unsicherheiten, ob die in der Studie ELIPSE-HoFH eingeschlossene Studienpopulation repräsentativ für das Anwendungsgebiet ist.

Medikamentöse Vortherapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmenden der Studie ELIPSE-HoFH erhielten zu Studienbeginn entweder Evinacumab oder Placebo (2:1) als intravenöse Infusion aller 4 Wochen zusätzlich zu ihrer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie. Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie konnte Statine, Ezetimib, einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) und ggf. zusätzlich eine LDL-Apherese oder andere lipidsenkende Wirkstoffe erhalten. Diese sollte mindestens 4 Wochen vor dem Screening und auch während der Studie möglichst stabil gehalten werden; eine Anpassung während der Studiendauer war aber möglich. Zu Studienbeginn erhielten ca. 94 % der Patientinnen und Patienten ein Statin, davon ca. 86 % die maximal tolerierte Statindosis (ca. 77 % Hochdosis-Statine). Etwa 75 % der Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich mit Ezetimib und 77 % mit einem PCSK9-Inhibitor behandelt (ca. 35 % mit Evolocumab und ca. 42 % Alirocumab), wobei Alirocumab in Deutschland zur Behandlung der HoFH nicht zugelassen ist. Die Gründe, warum nicht alle Patientinnen und Patienten eine lipidsenkende Therapie mit einem Hochdosis-Statine, Ezetimib bzw. einen PCSK9-Inhibitor erhielten, waren insbesondere muskuläre Nebenwirkungen bei den Statinen bzw. fehlende Wirksamkeit oder therapeutisches Ermessen bei den PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib. Für einen geringen Anteil war die Gabe von Ezetimib bzw. einem PCSK9-Inhibitor aufgrund mangelnder Verfügbarkeit in dem jeweiligen Land nicht möglich.

Laut European Atherosclerosis Society Consensus Statement⁴ ist insbesondere auch der Einsatz einer LDL-Apherese zusätzlich zur medikamentösen Therapie in Betracht zu ziehen, sofern die LDL-C Zielwerte weiterhin nicht erreicht werden. In der Studie erhielten etwa 35 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine LDL-Apherese (aller 7 bzw. aller 14 Tage); jedoch liegen keine Informationen vor, weshalb ein Großteil der Studienteilnehmenden keine LDL-Apherese erhielt, obwohl die LDL-C-Werte nicht im Zielbereich von < 70 mg/dl bei Erwachsenen bzw. < 115 mg/dl bei Kindern und Jugendlichen⁵ lokalisiert waren.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, Evolocumab *oder* LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) *oder* Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie festgelegt.

Im Vergleichsarm der Studie ELIPSE-HoFH erhielten 27,3 % der Patientinnen und Patienten Evolocumab und 36,4 % eine LDL-Apherese. Informationen dazu, ob und wie viele von diesen Patientinnen und Patienten sowohl Evolocumab als auch eine LDL-Apherese erhielten, liegen nicht vor. Insgesamt erhielten aber folglich mindestens 36,3 % der Studienteilnehmenden im Vergleichsarm weder Evolocumab noch LDL-Apherese, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie

⁴ Cuchel M. et al. (2023): Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J 2023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.

⁵ Primärprävention; ohne zusätzliche Risikofaktoren für eine artherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD). Sofern zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifeste ASCVD vorliegt, sind LDL-C-Zielwerte < 55 mg/dl anzustreben (Sekundärprävention).

nicht adäquat umgesetzt wurde. Vor diesem Hintergrund kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Darüber hinaus wäre eine längere Dauer der Studie ELIPSE-HoFH für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evinacumab in dieser Indikation empfehlenswert gewesen.

Studie R1500-CL-1719

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend darstellte einarmige Studie R1500-CL-1719 untersuchte die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei 116 Patientinnen und Patienten mit HoFH. Vor Studienbeginn mussten die Studienteilnehmenden die Studien ELIPSE-HoFH oder R1500-CL-1331 abgeschlossen haben; entsprechend waren die Patientinnen und Patienten Evinacumab-erfahren bzw. Evinacumab-naiv.

Die Studie ist jedoch aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Fazit

Da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der vorgelegten Studie ELIPSE-HoFH weder Evolocumab noch LDL-Apherese erhalten haben, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht adäquat umgesetzt und die Studie kann für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Darüber hinaus wäre eine längere Dauer der Studie ELIPSE-HoFH für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evinacumab in dieser Indikation empfehlenswert gewesen.

Die ergänzend dargestellte einarmige Studie R1500-CL-1719 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels Evkeeza mit dem Wirkstoff Evinacumab. Evkeeza wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen und ist indiziert zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, lautet: Evolocumab *oder* LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) *oder* Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie ELIPSE-HoFH vor, die die Gabe von Evinacumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit HoFH. Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-1719 vor.

Da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ELIPSE-HoFH weder Evolocumab noch LDL-Apherese erhalten haben, wurde die zweckmäßige

Vergleichstherapie in der Studie nicht adäquat umgesetzt und die Studie kann für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Die ergänzend dargestellte einarmige Studie R1500-CL-1719 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evkeeza (Wirkstoff: Evinacumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2024):

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus⁶ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines 12-jährigen Kindes: 47,1 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen: 77,7 kg).

Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosierung von Evinacumab für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 15 mg/kg KG (alle vier Wochen).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter ist die empfohlene Anfangsdosis 420 mg Evolocumab einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Medikamentöse lipidsenkende Therapie

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie grundsätzlich folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Sie sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Für Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter wurde Simvastatin für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Laut Fachinformation liegt der empfohlene Dosisbereich zwischen 10 und 40 mg einmal täglich für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren. Erwachsene erhalten eine Anfangsdosis von 40 mg einmal täglich. Die Höchstdosis liegt laut Fachinformation bei 80 mg einmal täglich.

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, ab 1 Jahr bzw. 2021, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Anionenaustauscher

Für Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie stehen Colesevelam und Colestyramin als Anionenaustauscher zur Verfügung. Für die Berechnung der Therapiekosten wurden nur die Kosten für Colestyramin dargestellt. Für Erwachsene liegt die empfohlene Tagesdosis von Colestyramin zwischen 4 g - 24 g pro Tag. Die Tagesdosis von Colestyramin für Kinder und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren errechnet sich durch Multiplikation des kindlichen Körpergewichts mit der Dosierung für Erwachsene (Tagesdosis für Erwachsenen: 4 g – 24 g), dividiert durch 70 kg.

Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib)

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene sind laut Fachinformation 10 mg Ezetimib kontinuierlich einmal täglich. Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Ezetimib gibt keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen⁷ abgestellt. Diese verweist auf 10 mg Ezetimib pro Tag.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

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

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

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evinacumab	In Zyklen, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Colestyramin	kontinuierlich, 1 - 3 x täglich	365,0	1	365
Evolocumab	in Zyklen, 1 x alle 14 Tage – 1 x monatlich	12,0 - 26,1	1	12,0 - 26,1

⁷ <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> (letzter Zugriff: 29.05.2024)

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Evinacumab	Jugendliche ab 12 Jahren				
	15 mg/kg KG = 706,5 mg	706,5 mg	2 x 345 mg = 2 x 2,3 ml	13,0	26,0 x 345 mg
	Erwachsene				
	15 mg/kg KG = 1165,5 mg	1165,5 mg	4 x 345 mg = 4 x 2,3 ml	13,0	52,0 x 345 mg
Colestyramin	Jugendliche ab 12 Jahren				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	0,7 g – 4 g	2,7 g – 16,1 g	4 x 0,7 – 4 x 4 g	365,0	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
	Erwachsene				
	4 g	4 g – 24 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365,0	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Evolocumab	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	12,0 - 26,1	12,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
LDL-Apherese	nicht zutreffend			26,1 – 52,1	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie 					
Evolocumab	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	12,0 - 26,1	12,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Colestyramin	Jugendliche ab 12 Jahren				
	0,7 g – 4 g	2,7 g – 16,1 g	4 x 0,7 – 4 x 4 g	365,0	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
	Erwachsene				
	4 g	4 g – 24 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365,0	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
LDL-Apherese	nicht zutreffend			26,1 – 52,1	nicht zutreffend

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Evinacumab 345 mg (150 mg/ml)	1 IFK	8 590,32 €	2,00 €	490,00 €	8 098,32 €
Colestyramin 0,74 g ⁸	400 GSE	53,38 €	2,00 €	3,33 €	48,05 €
Colestyramin 4 g ⁸	100 PSE	66,75 €	2,00 €	4,38 €	60,37 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 413,76 €	2,00 €	77,65 €	1 334,11 €
Ezetimib 10 mg ⁸	100 TAB	29,80 €	2,00 €	1,46 €	26,34 €
Simvastatin 10 mg ⁸	100 FTA	13,99 €	2,00 €	0,21 €	11,78 €
Simvastatin 40 mg ⁸	100 TAB	21,71 €	2,00 €	0,82 €	18,89 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				886,98 € – 1 296,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 413,76 €	2,00 €	77,65 €	1 334,11 €
Colestyramin 0,74 g ⁸	400 GSE	53,38 €	2,00 €	3,33 €	48,05 €
Colestyramin 4 g ⁸	100 PSE	66,75 €	2,00 €	4,38 €	60,37 €
Ezetimib 10 mg ⁸	100 TAB	29,80 €	2,00 €	1,46 €	26,34 €
Simvastatin 10 mg ⁸	100 FTA	13,99 €	2,00 €	0,21 €	11,78 €
Simvastatin 40 mg ⁸	100 TAB	21,71 €	2,00 €	0,82 €	18,89 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				886,98 € – 1 296,01 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

⁸ Festbetrag

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde

ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

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

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

Referenzen:

Fachinformationen zu

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

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt. Es fand eine weitere Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ausführungen der Fachinformation von Evkeeza statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2024 eine Patientengruppe der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen.

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2024 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Streichung einer Patientengruppe
AG § 35a	14. Mai 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2024 18. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

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

Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 12 Jahre)

Vom 4. Juli 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Juli 2024 (BAnz AT 12.08.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Evinacumab wie folgt ergänzt:**

Evinacumab

Beschluss vom: 4. Juli 2024

In Kraft getreten am: 4. Juli 2024

BAnz AT 23.08.2024 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juni 2021):

Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterin, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

⁹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-05), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

ca. 73 – 80 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evinacumab	210 556,32 € - 421 112,64 €
Colestyramin	175,38 € - 1 322,10 €
Ezetimib	96,14 €
Simvastatin ¹⁰	43,00 € - 68,95 €
Evolocumab	5 336,44 € - 11 606,76 €
LDL-Apherese	23 150,18 € - 67 522,12 €
<i>Evinacumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien</i>	
Evinacumab + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + Colestyramin	210 870,84 € - 422 599,83 €
Evinacumab + Simvastatin ¹⁰ + Evolocumab	215 935,76 € - 432 788,35 €
Evinacumab + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + Evolocumab	216 031,90 € - 432 884,49 €
Evinacumab + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + Colestyramin + Evolocumab	216 207,28 € - 434 206,59 €
Evinacumab + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + Colestyramin + Evolocumab + LDL-Apherese	239 357,46 € - 501 728,71 €
Evinacumab + Simvastatin ¹⁰ + LDL-Apherese	233 749,50 € - 488 703,71 €
Evinacumab + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + LDL-Apherese	233 845,64 € - 488 799,85 €
Evinacumab + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	234 021,02 € - 490 121,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, <i>oder</i> • Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie 	
Evolocumab	5 336,44 € - 11 606,76 €
LDL-Apherese	23 150,18 € - 67 522,12 €
Simvastatin ¹⁰	43,00 € - 68,95 €
Colestyramin	175,38 € - 1 322,10 €
Ezetimib	96,14 €

¹⁰ Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Simvastatin dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Evolocumab ggf. + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie</i>	
Evolocumab ggf. + Simvastatin ¹⁰	5 379,44 € - 11 675,71 €
Evolocumab ggf. + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib	5 475,58 € - 11 771,85 €
Evolocumab ggf. + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + Colestyramin	5 650,96 € - 13 093,95 €
<i>LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie</i>	
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ¹⁰	23 193,18 € - 67 591,07 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib	23 289,32 € - 67 687,21 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + Colestyramin	23 464,70 € - 69 009,31 €
<i>Evolocumab und LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie</i>	
Evolocumab + LDL-Apherese	28 486,62 € - 79 128,88 €
Evolocumab + LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ¹⁰	28 529,62 € - 79 197,83 €
Evolocumab + LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib	28 625,76 € - 79 293,97 €
Evolocumab + LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ¹⁰ + Ezetimib + Colestyramin	28 801,14 € - 80 616,07 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

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

Evolocumab (Repatha)

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

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

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Evinacumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

4. Juli 2024

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Patientengruppe

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Evolocumab (Repatha)

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

Seit 4. Juli 2024

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

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

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

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.08.2024 B5 (<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

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

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bund



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

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

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1027)

Modul 1

(PDF 558,42 kB)

Modul 2

(PDF 536,83 kB)

Modul 3

(PDF 1,46 MB)

Modul 4

(PDF 7,55 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 2,55 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,77 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bund
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Evinacumab (Evkeeza)

Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Evinacumab:

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

Stand der Information: Februar 2024

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 612,69 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 132,21 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

Stellungnahme abgeben

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

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

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

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 **06.05.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Evinacumab - 2024-01-15-D-1027*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

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

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

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bund

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

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

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

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

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

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

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

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Ultragenyx Germany GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lipoproteinapherese (LA) ist ein integraler Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Evinacumab zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH)</p> <p>Die LA ist ein Blutreinigungsverfahren, bei welchem Atherosklerose-auslösende Lipoproteine extrakorporal entfernt werden können. Somit soll eine Reduktion atherogener Lipoproteine erreicht werden, um unter anderem die LDL-C-Konzentration im Blut zu senken. In Deutschland ist eine LA indiziert, sofern sämtliche therapeutische Behandlungsmöglichkeiten, darunter Anpassungen des Lebensstils und die maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie, ausgeschöpft sind und deren Behandlungseffekte nicht ausreichend sind (1).</p> <p>Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie „Evolocumab und / oder LDL-Apherese [...]“ suggeriert eine Gleichwertigkeit bzw. Austauschbarkeit von Evolocumab und LA als Optionen zur Behandlung der HoFH. Das primäre Therapieziel ist die Verringerung der LDL-C-Konzentration im Blut. Der entsprechende Zielwert liegt für Jugendliche bei 115 mg/dl und für Erwachsene bei 70 mg/dl, wenn kein akutes Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses vorliegt. Wie auch das IQWiG in der Dossierbewertung erläutert, sieht das Konsensstatement der European Atherosclerosis Society (EAS) in der Therapiekaskade zur Behandlung der HoFH Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren (Evolocumab in Deutschland) innerhalb von acht Wochen zusätzlich zur Kombination aus hochdosierten Statinen und Ezetimib vor. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf einen PCSK9-Inhibitor (< 15 % LDL-C-</p>	<p>Siehe Ausführungen bei spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion nach 1-2 Dosen) sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden (2, 3). In den meisten Fällen werden durch eine maximal verträgliche medikamentöse lipidsenkende Therapie allein, die Evolocumab einschließen kann, jedoch keine für HoFH-Patienten akzeptablen LDL-C-Werte erreicht (2, 4, 5). Daher empfiehlt das EAS-Konsensstatement als weitere Optionen eine LDL-Rezeptor-unabhängige Therapie, in Form von Lomitapid oder Evinacumab. Wenn diese nicht verfügbar sein sollte, stellt LA eine unerlässliche Behandlungsoption dar (2). Dementsprechend wird die LA im Regelfall als nicht-medikamentöse Behandlungsoption eingesetzt (5-9) und sollte somit einen festen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, darstellen.</p>	
<p>Die reguläre Frequenz der LA bei Patienten mit HoFH ab einem Alter von 12 Jahren beträgt zwischen einmal und zweimal pro Woche</p> <p>Die Behandlungsfrequenz der LA (Anzahl der LA-Sitzungen pro Woche bzw. pro Monat) richtet sich nach den angestrebten mittleren LDL-C-Werten, wobei sich die mittlere LDL-C-Konzentration an den aktuellen LDL-C-Zielwerten orientieren sollte. Dabei entscheidet der behandelnde Arzt patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls (10, 11). Erfahrungsgemäß ist das übliche Behandlungsintervall bei schwerer Hypercholesterinämie, zu der auch die HoFH zählt, eine LA-Sitzung pro Woche. Da es in den Tagen nach den LA-Sitzungen zu einem individuell unterschiedlich raschen Wiederanstieg von LDL-C kommt, ist das Behandlungsintervall dem anzustrebenden mittleren LDL-C-Zielwert ggfs. anzupassen (7). Aufgrund der für die HoFH charakteristischen</p>	<p>Siehe Ausführungen bei spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>extrem hohen LDL-C-Werte, die trotz einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht ausreichend gesenkt werden können, ist in der klinischen Praxis häufig eine LA-Behandlungsfrequenz von mehr als einmal pro Woche erforderlich (6, 12). Auch bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die LA in der Regel einmal pro Woche, wobei auch hier bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen kürzere Therapieintervalle erwogen werden können (7).</p> <p>In einer retrospektiven Beobachtungsstudie an zehn spezialisierten nephrologischen Zentren in ganz Deutschland wurde die Wirksamkeit einer multimodalen lipidsenkenden Therapie bestehend aus Lebensstilinterventionen, medikamentöser Behandlung und LA bei 17 HoFH-Patienten, bei denen vor dem 18. Lebensjahr mit chronischer LA begonnen worden war, untersucht (13). Von den in die Studie inkludierten Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenanalyse 11/17 Patienten (64,7 %) 12 Jahre und älter. Die LA-Frequenz bei diesen Patienten reichte von einmal pro Woche bei 8/11 Patienten (72,73 %) bis zweimal pro Woche bei 3/11 Patienten (27,27 %). Keiner dieser Patienten erhielt weniger häufig eine LA-Behandlung. Daher kann bei HoFH-Patienten im Alter von 12 Jahren und älter in Deutschland eine reguläre Häufigkeit der LA-Behandlungen zwischen einmal und zweimal pro Woche angenommen werden, um leitlinienkonforme LDL-C-Zielwerte zu erreichen.</p> <p>Dies bestätigte auch eine aktuelle Auswertung des Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) zum Behandlungs-Regime mit LA von Patienten mit HoFH (14). Die Auswertung basiert auf einer Umfrage bei medizinischen Einrichtungen, die sich mit Patientendaten am DLAR beteiligen, und wurde im Zeitraum vom 28.03. bis 17.04.2024 durchgeführt. Aus dem DLAR wurden durch BioArtProducts (BAP) alle</p>	

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Einrichtungen per ID-Nummern identifiziert, die für die Jahre von 2012 (Beginn der Datenerfassung) bis 2023 Behandlungsdaten von HoFH-Patienten ins Register eingegeben haben (n = 20). Insgesamt wurden Angaben von 9 medizinischen Einrichtungen und 16 HoFH-Patienten mit bestätigter HoFH-Diagnose in die Analyse einbezogen. Die Umfrage ergab, dass mit 11/16 Patienten für die Mehrheit der Patienten (68,75 %) einmal pro Woche eine LA erforderlich ist. Bei 3/16 Patienten (18,75 %) soll die LA-Behandlung sogar zweimal pro Woche durchgeführt werden. 1/16 Patienten (6,25 %) benötigt dreimal alle 14 Tage (= einmal alle 5 Tage) eine LA. Lediglich bei 1/16 Patienten (6,25 %) ist eine LA-Behandlung alle 14 Tage indiziert. Die Analyse bestätigt damit das in Deutschland übliche Behandlungsregime der LA von einmal bis zweimal pro Woche für HoFH-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren.</p>	
<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab wurde in der randomisierten, kontrollierten Studie ELIPSE-HoFH belegt</p> <p>Die Studie ELIPSE-HoFH ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase 3 und entspricht damit gemäß § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der höchsten Evidenzstufe Ib („randomisierte klinische Studien“) (15). Dies trifft insbesondere für die randomisierte Double-Blind Treatment Period (DBTP) zu, in der die Patienten insgesamt 24 Wochen nach randomisierter Zuteilung doppelt verblindet entweder mit Evinacumab oder der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein behandelt wurden. In der 24 Wochen andauernden Open-Label Treatment Period</p>	<p>Siehe Ausführungen bei spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(OLTP), die sich an die DBTP anschloss, wurden alle Patienten mit Evinacumab behandelt, um Langzeiteffekte der Behandlung mit Evinacumab zu untersuchen.</p> <p>Die maximale Wirksamkeit von Evinacumab hinsichtlich der LDL-C-Reduktion, welche das primäre therapeutische Ziel in der Behandlung der HoFH darstellt (2, 3), wurde innerhalb der 24-wöchigen DBTP bereits nach acht Wochen erreicht (16). Auch die Ergebnisse zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 belegen die hohe Wirksamkeit von Evinacumab in der Behandlung der HoFH. So hebt auch das IQWiG hervor, dass der LDL-C-Wert im Vergleichsarm mit der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein nahezu unverändert blieb, während im Interventionsarm nach Behandlungsbeginn mit Evinacumab eine LDL-C-Reduktion erreicht werden konnte, welche sich auch nach 24 Wochen bestätigt hat (vgl. IQWiG-Dossierbewertung D-1027: Abbildung 1: Prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Studie ELIPSE-HoFH; Seite 29) (3). Außerdem stellt das IQWiG in der Dossierbewertung fest, dass gemäß den EAS-Kriterien zu Woche 24 eine LDL-Apherese für 79,1 % (Evinacumab-Arm) bzw. 100 % (Placeboarm) der Patientinnen und Patienten angezeigt war (3). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine Behandlung mit Evinacumab bei statistisch signifikant mehr Patienten zum Erreichen der ehrgeizigen LDL-C-Zielwerte gemäß EAS-Konsensus und damit zu einer Vermeidung von LA führt als eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie allein ($p < 0,05$) (16).</p> <p>Außerdem wurde die LA-Frequenz während der Langzeitstudie R1500-CL-1719 bei insgesamt 14/45 Patienten in der Gesamtpopulation angepasst. Bei 12/14 Patienten konnte die Frequenz der Apherese</p>	

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verringert werden (Anpassung der Apherese-Frequenz von zweiwöchentlich auf alle 4 Wochen: 2/14 Patienten (1,7 %), wöchentlich auf zweiwöchentlich: 7/14 Patienten (6,0 %) und wöchentlich auf alle 4 Wochen: 3/14 Patienten (2,6 %)) und lediglich bei 2/14 Patienten erhöhte sich die Anzahl der Apherese-Behandlungen (von zweiwöchentlich auf wöchentlich: 2/14 Patienten (1,7 %)) (16).</p> <p>Die Daten der 24 Wochen andauernden OLTP der Studie ELIPSE-HoFH wurden ebenfalls dargestellt, sodass im vorliegenden Nutzendossier Evidenz zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit mit Evinacumab für einen Zeitraum von 48 Wochen vorliegt. Zahlreiche Post-hoc-Analysen der Daten der OLTP bestätigen die rasche und hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab und zeigen zusätzlich eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit der Evinacumab-Behandlung über 48 Wochen (16).</p> <p>Das IQWiG weist in der Dossierbewertung auch auf die von der Ultragenyx Germany GmbH dargestellten Teilpopulationen hin. Um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu adressieren, wurden in Modul 4A zusätzliche Sensitivitätsanalysen dargestellt, in denen die Wirksamkeit von Evinacumab für die Intention-to-treat (ITT)-Population unter Ausschluss von Patienten mit Probuco- und / oder Lomitapid-Behandlung sowie für die ITT-Population unter Ausschluss von Patienten mit Probuco- und / oder Lomitapid- und / oder Alirocumab-Behandlung analysiert wurde (3). Auch hier zeigte sich hinsichtlich der prozentualen LDL-C-Reduktion zu Woche 24 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Evinacumab im Vergleich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie allein ($p < 0,0001$) (16).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ultragenyx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I: Nutzenbewertung		
17, 32; 23, 31	<p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung bei der Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studien schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Die Studie ELIPSE-HoFH gliedert sich in 2 Behandlungsphasen. In der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (Double-Blind Treatment Period) wurden Patientinnen und Patienten entweder mit Evinacumab oder Placebo behandelt. In der anschließenden, 24-wöchigen offenen Behandlungsphase (Open-Label Treatment Period) wurden alle Patientinnen und Patienten ausschließlich mit Evinacumab behandelt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase wurden alle Patientinnen und Patienten mit Evinacumab unter Fortführung der begleitenden maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie behandelt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

<p>18, 30; 21, 7; 22, 17; 25, 29</p>	<p>Anmerkung: In Teil I zur Nutzenbewertung schreibt das IQWiG: <i>„[...] eine zu kurze vergleichende Studiendauer von 24 Wochen (Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie \geq 12 Monate) [...]“</i> sowie <i>„Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 24 Wochen festlegt.“</i> und <i>„Studiendauer der Studie ELIPSE-HoFH nicht ausreichend</i> <i>In Modul 4 A legt der pU in den Einschlusskriterien eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fest und schließt die Studie ELIPSE-HoFH zur Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Auf Basis der doppelblinden Behandlungsphase der Studie ELIPSE-HoFH liegen vergleichende Daten für einen Zeitraum von 24 Wochen vor.</i> <i>Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Analog zu vorangegangenen Nutzenbewertungen in der Indikation Hypercholesterinämie [13-18] wird eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten als erforderlich angesehen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im Rahmen der Studie ELIPSE-HoFH konnte die maximale Wirksamkeit von Evinacumab hinsichtlich der LDL-C-Reduktion, welche das primäre therapeutische Ziel in der Behandlung der HoFH darstellt, innerhalb der 24-wöchigen DBTP bereits nach acht Wochen nachgewiesen werden (16). Die Ergebnisse zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen</p>	<p>Insgesamt erhielten mindestens 36,3 % der Studienteilnehmenden im Vergleichsarm weder Evolocumab noch LDL-Apherese, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie ELIPSE-HoFH nicht adäquat umgesetzt wurde. Vor diesem Hintergrund kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wäre eine längere Dauer der Studie ELIPSE-HoFH für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evinacumab in dieser Indikation empfehlenswert gewesen.</p>
--	--	---

	<p>Studienbeginn und Woche 24 zeigen, dass der LDL-C-Wert im Vergleichsarm über den gesamten Studienverlauf nahezu unverändert bleibt, während im Interventionsarm eine LDL-C-Reduktion nach Behandlungsbeginn mit Evinacumab erreicht wird (siehe Abbildung 1 der IQWiG-Dossierbewertung) (3).</p> <p>Zahlreiche Post-hoc-Analysen der Daten der OLTP bestätigen die rasche und hohe Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab und zeigen zusätzlich eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit der Evinacumab-Behandlung über 48 Wochen (16). Zudem handelt es sich bei der HoFH um eine chronische Erkrankung. Für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zur Behandlung chronischer Erkrankungen werden üblicherweise Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. (17, 18).</p> <p>Aus diesem Grund wird die Dauer der DBTP von 24 Wochen als angemessen erachtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH zu bewerten.</p>	
<p>18, 32; 22, 20; 27, 9; 27, 22</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>In Teil I zur Nutzenbewertung schreibt das IQWiG: <i>„[...] die Unklarheit, ob für einen relevanten Anteil der Studienpopulation tatsächlich die medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung in der Vorbehandlung ausgeschöpft worden sind (> 20% der Studienpopulation wurde aufgrund von mangelnder Verfügbarkeit nicht mit Ezetimib behandelt) [...]“.</i></p> <p>sowie</p>	<p>Die Gründe, warum nicht alle Patientinnen und Patienten eine lipidsenkende Therapie mit einem Hochdosis-Statin, Ezetimib bzw. einen PCSK9-Inhibitor erhielten, wurden im Beschluss über die Nutzenbewertung von Evinacumab berücksichtigt: Insbesondere muskuläre Nebenwirkungen bei den Statinen bzw. fehlende Wirksamkeit oder therapeutisches Ermessen bei den PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib. Für einen geringen Anteil war die Gabe von Ezetimib bzw. einem PCSK9-Inhibitor aufgrund mangelnder Verfügbarkeit in dem jeweiligen Land nicht möglich.</p>

„Der häufigste Grund, weshalb Ezetimib als Bestandteil der lipidsenkenden Behandlung nicht für alle Patientinnen und Patienten infrage kam, war die mangelnde Verfügbarkeit (genauere Angaben liegen in den Studienunterlagen nicht vor). Unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontextes ist die Begründung der mangelnden Verfügbarkeit unzureichend, da Ezetimib in Kombination mit einem Statin und einer Diät bei Patientinnen und Patienten mit HoFH in Deutschland zugelassen ist [22] und somit als relevante medikamentöse Therapieoption zur Verfügung steht. Auf Basis der verfügbaren Informationen bleibt somit unklar, ob für > 20% der Studienpopulation Ezetimib als lipidsenkende medikamentöse Option noch infrage gekommen wäre.“

und

„Allerdings bleibt es ohne Angaben von weiteren Gründen außer der mangelnden Verfügbarkeit von Ezetimib unklar, ob für einen relevanten Anteil der Studienpopulation tatsächlich alle medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.“

Vorgeschlagene Änderung:

Die Ultragenyx Germany GmbH weist auf den Sachverhalt hin, dass die pivotale Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629) eine in 30 Studienzentren in 12 verschiedenen Ländern durchgeführte multinationale Studie darstellt. In einigen Ländern, wie der Ukraine, war Ezetimib zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie kein zugelassenes Arzneimittel bzw. nicht verfügbar. In der Studie ELIPSE-HoFH erhielten von den insgesamt 16/65 eingeschlossenen Patienten (24,62 %) zur Baseline kein Ezetimib. Davon waren 6/16 Patienten (37,5 %) aus der Ukraine, für die Ezetimib somit nicht zur Verfügung stand. Bei 3/16 Patienten (18,75 %) gab es

	<p>weitere Gründe dafür, dass Ezetimib nicht Bestandteil der Behandlung war, darunter therapeutisches Ermessen und nicht indiziert aufgrund einer postbariatrischen Operation. Für die verbleibenden 7/16 Patienten (43,75 %) wurde Ezetimib aufgrund von mangelnder Wirksamkeit und Sicherheitsbedenken nicht als Behandlungsoption in Betracht gezogen (19, 20). Aus den genannten Gründen kam für > 20 % der Studienpopulation Ezetimib als lipidsenkende medikamentöse Therapie nicht infrage.</p>	
<p>19, 7; 29, 15; 30, 1</p>	<p>Anmerkung: Laut IQWiG-Nutzenbewertung „[...] veranschaulichen die dargestellten Studienergebnisse (Endpunkt Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Kriterien der European Artherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer LDL-Apherese erfüllen), dass insbesondere die LDL-Apherese für die Mehrheit der Studienpopulation angezeigt gewesen wäre“ und es scheint „[...] nicht angemessen, dass nur ca. 1/3 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer LDL-Apherese behandelt wurde [...]. Dabei veranschaulichen die dargestellten Studienergebnisse, dass insbesondere die LDL-Apherese für die Mehrheit der Studienpopulation angezeigt gewesen wäre.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Laut European Atherosclerosis Society Consensus Statement¹¹ ist insbesondere auch der Einsatz einer LDL-Apherese zusätzlich zur medikamentösen Therapie in Betracht zu ziehen, sofern die LDL-C Zielwerte weiterhin nicht erreicht werden. In der Studie erhielten etwa 35 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine LDL-Apherese (aller 7 bzw. aller 14 Tage); jedoch liegen keine Informationen vor, weshalb ein Großteil der Studienteilnehmenden keine LDL-Apherese erhielt, obwohl die LDL-C-Werte nicht im Zielbereich von < 70 mg/dl bei Erwachsenen bzw. < 115 mg/dl bei Kindern und Jugendlichen¹² lokalisiert waren.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass es hinsichtlich der Verfügbarkeit der LDL-Apherese erhebliche Unterschiede weltweit gibt. Daher sei in der multinationalen Studie ELIPSE-HoFH die LDL-Apherese nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten verfügbar gewesen (ca. 34 %). Für ca. 37 % der Patientinnen und Patienten stand diese überhaupt nicht</p>

¹¹ Cuchel M. et al. (2023): Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J 2023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.

¹² Primärprävention; ohne zusätzliche Risikofaktoren für eine artherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD). Sofern zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifeste ASCVD vorliegt, sind LDL-C-Zielwerte < 55 mg/dl anzustreben (Sekundärprävention).

<p>Die ELIPSE-HoFH ist eine multinationale Studie, die in 11 Ländern weltweit durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 22/65 Patienten (33,8 %) in Studienzentren innerhalb der EU, 10/65 Patienten (15,4 %) in Studienzentren in Japan und 33/65 Patienten (50,8 %) in Studienzentren, in nicht-EU Ländern behandelt und untersucht (20).</p> <p>In einer weltweiten retrospektiven Kohortenstudie von Tromp et al. (2022) wurden unter anderem die Behandlungsregime von HoFH-Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass es weltweit erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die Behandlung von HoFH, insbesondere die Verfügbarkeit von LA gibt. So werden weltweit lediglich 39,1 % der HoFH-Patienten mit einer LA behandelt, wobei es keine Unterschiede zwischen Ländern mit hohem Einkommen (39,7 % der HoFH-Patienten) und Ländern mit geringem Einkommen (38,1 % der HoFH-Patienten) gibt (21). Dies steht in einem starken Kontrast zum deutschen Versorgungsstandard, wo LA flächendeckend verfügbar ist und zur Behandlung der HoFH regulär ein bis zweimal wöchentlich angewandt wird.</p> <p>Die Länder mit einem hohen Einkommen, die Teil der retrospektiven Kohortenstudie von Tromp et al. (2022) waren, repräsentieren zudem mit Österreich, Frankreich, Griechenland, Italien, den Niederlanden, Japan, Australien, Kanada und den Vereinigten Staaten auch 9 der 11 Länder, in denen die Studienzentren der Studie ELIPSE-HoFH lokalisiert waren (20, 21). Außerdem ist bekannt, dass in Australien, Griechenland, Südafrika und der Ukraine die LA zur Behandlung der HoFH gar nicht verfügbar ist. Dementsprechend stand für insgesamt 24/65 Patienten (36,9 %) der Studie ELIPSE-HoFH eine LA-Behandlung gar nicht zur Verfügung, während für die Patienten in den verbleibenden Ländern die LA nur eingeschränkt verfügbar war. Aus diesem Grund konnten in der Studie ELIPSE-HoFH nur 22/65 Patienten (33,8 %) mit einer LA behandelt werden, obwohl</p>	<p>zur Verfügung, und in den verbleibenden Ländern war die LDL-Apherese nur eingeschränkt verfügbar.</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass für die frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der deutsche Versorgungskontext relevant ist, sodass auch im Hinblick auf die in der Studie verwendeten Therapien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben sein sollte.</p> <p>Trotz der Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in der Stellungnahme liegen keine ausreichenden Informationen vor, aus welchem Grund ein relevanter Anteil der Studienteilnehmenden keine LDL-Apherese erhielt, obwohl die LDL-C-Werte nicht im Zielbereich von < 70 mg/dl bei Erwachsenen bzw. < 115 mg/dl bei Kindern und Jugendlichen lokalisiert waren.</p>
---	--

	eine LA-Behandlung für die Mehrheit der Studienpopulation medizinisch indiziert gewesen wäre.	
20, 10	<p>Anmerkung:</p> <p>In Abschnitt I 2 Fragestellung schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 06.02.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [4]. Nach dieser Anpassung entfällt die ursprünglich festgelegte Fragestellung 1: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Diese Patientenpopulation ist gemäß der Anpassung des G-BA (welcher auf die Argumentation des pU gemäß Modul 3 A verweist) nicht Teil der Zielpopulation von Evinacumab und somit nicht Bestandteil dieser Nutzenbewertung. Die ursprüngliche Fragestellung 2 – Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind – bleibt von der Anpassung unberührt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, durchgeführt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Anpassung der für die Nutzenbewertung von Evinacumab relevanten Patientenpopulation und damit die Beschränkung der Nutzenbewertung auf Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, ist plausibel.</p>	<p>Laut Fachinformation soll die Patientin bzw. der Patient bereits vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten, sodass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern vorausgesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wurde vorliegend davon ausgegangen, dass Evinacumab als Zusatztherapie nur für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie indiziert ist, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p>

	<p>Wie bereits in Modul 3 A des Nutzendossiers beschrieben, sollen HoFH-Patienten gemäß der aktuellen Produktinformation vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten (22). Entsprechend wurde auch die Patientenpopulation der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH bereits zu Studienbeginn mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie einschließlich PCSK9-Inhibitoren und LA behandelt (20). Außerdem zeigt die Versorgungsrealität in Deutschland, dass fast alle HoFH-Patienten eine LA benötigen und damit der Patientenpopulation, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, angehören. So verdeutlicht die Zahl von 114 Anträgen (16 Erstanträge und 98 Folgeanträge) für eine LA bei HoFH, die dem Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Berichtsjahr 2022 zu entnehmen ist, dass für den Großteil der HoFH-Patienten eine LA erforderlich ist (23).</p> <p>Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab auch aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p>	
28, 21	<p>Anmerkung:</p> <p>In Teil I zur Nutzenbewertung schreibt das IQWiG: <i>„[...] eine zielwertorientierte Therapie in der Studie ELIPSE-HoFH gar nicht möglich gewesen wäre“.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der pivotalen Zulassungsstudie ELIPSE-HoFH (R1500-CL-1629) erhielten 64/65 Patienten (98,5 %) der gesamten</p>	<p>Laut Fachinformation soll die Patientin bzw. der Patient bereits vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten, sodass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern vorausgesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wurde vorliegend davon ausgegangen, dass Evinacumab als Zusatztherapie nur für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</p>

<p>Studienpopulation bereits zur Baseline eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie. Für diese Patienten attestierte der Prüfarzt entsprechend, dass zu Beginn der Studie keine zusätzlichen therapeutischen Möglichkeiten für eine weitere Senkung des LDL-C-Spiegels zur Verfügung standen. War ein Patient beispielsweise nicht in der Lage, eine Hochdosis-Statintherapie zu erhalten, wurde dies vom Prüfarzt unter Angabe von Gründen (mangelnde Wirksamkeit, muskuläre Nebenwirkungen, zu erwartende Nebenwirkungen, andere Gründe) dokumentiert (16).</p> <p>Wie unten erläutert kam für die Studienteilnehmenden eine weitere Anpassung der lipidsenkenden Therapie zu Studienbeginn nicht in Betracht. Die begleitende lipidsenkende Therapie war zwar laut Studienprotokoll über den gesamten Studienzeitraum stabil zu halten. Da die Patienten jedoch bereits zu Studienbeginn eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten, war aufgrund der bereits ausgeschöpften Therapieoptionen zu Studienbeginn keine weitere Optimierung der Behandlung möglich.</p> <p>Wie eine Auswertung der Protokollabweichungen zeigte, wurde dennoch analog zur realen Versorgungssituation eine Anpassung des Therapieregimes vorgenommen, wenn eine Veränderung der Begleittherapie medizinisch notwendig war (20). Dementsprechend erhielten die Patienten während des gesamten Studienzeitraums eine zielwertorientierte Therapie.</p>	<p>indiziert ist, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u. Ä.).</p> <p>Kann mit einer maximal tolerierten konventionellen lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellen laut Leitlinienempfehlung Evolocumab und/oder die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie, die nächsten Optionen der Therapieeskalation dar.</p> <p><i>Medikamentöse Vortherapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Die Studienteilnehmenden der Studie ELIPSE-HoFH erhielten zu Studienbeginn entweder Evinacumab oder Placebo (2:1) als intravenöse Infusion aller 4 Wochen zusätzlich zu ihrer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie. Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie konnte Statine, Ezetimib, einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) und ggf. zusätzlich eine LDL-Apherese oder andere lipidsenkende Wirkstoffe erhalten. Diese sollte mindestens 4 Wochen vor dem Screening und auch während der Studie möglichst stabil gehalten werden; eine Anpassung während der Studiendauer war aber möglich. Zu Studienbeginn erhielten ca. 94 % der Patientinnen und Patienten ein Statin, davon ca. 86 % die maximal tolerierte Statindosis (ca. 77 % Hochdosis-Statin). Etwa 75 % der Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich mit Ezetimib und 77 % mit einem PCSK9-Inhibitor behandelt (ca. 35 % mit Evolocumab und ca. 42 % Alirocumab), wobei Alirocumab in</p>
---	---

		<p>Deutschland zur Behandlung der HoFH nicht zugelassen ist. Die Gründe, warum nicht alle Patientinnen und Patienten eine lipidsenkende Therapie mit einem Hochdosis-Statine, Ezetimib bzw. einen PCSK9-Inhibitor erhielten, waren insbesondere muskuläre Nebenwirkungen bei den Statinen bzw. fehlende Wirksamkeit oder therapeutisches Ermessen bei den PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib. Für einen geringen Anteil war die Gabe von Ezetimib bzw. einem PCSK9-Inhibitor aufgrund mangelnder Verfügbarkeit in dem jeweiligen Land nicht möglich.</p>
28, 26	<p>Anmerkung:</p> <p>In Teil I zur Nutzenbewertung schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Aufgrund der zu Studienbeginn außerhalb des Zielbereichs liegenden LDL-C-Werte (im Mittel 259,5 mg/dl im Evinacumab-Arm vs. 246,5 mg/dl im Placeboarm) wäre somit eine Optimierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm angezeigt gewesen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Alle Studienteilnehmer waren zu Studienbeginn auf eine maximal tolerierte Statin-, Ezetimib- und/oder PCSK9-Inhibitor-Therapie eingestellt, es sei denn, der Patient hatte eine dokumentierte Vorgeschichte von Verträglichkeitsproblemen, geringem oder keinem Ansprechen auf die Therapie oder es gab andere dokumentierte Gründe. Die lipidmodifizierende Behandlung der Studienteilnehmer konnte auch andere lipidsenkende Therapien inkl. LA beinhalten. Die Studienteilnehmer mussten bereits vor dem ersten Screening-Besuch über einen definierten Zeitraum auf die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie eingestellt sein (16).</p>	<p>Im Vergleichsarm der Studie ELIPSE-HoFH erhielten 27,3 % der Patientinnen und Patienten Evolocumab und 36,4 % eine LDL-Apherese. Informationen dazu, ob und wie viele von diesen Patientinnen und Patienten sowohl Evolocumab als auch eine LDL-Apherese erhielten, liegen nicht vor. Insgesamt erhielten aber folglich mindestens 36,3 % der Studienteilnehmenden im Vergleichsarm weder Evolocumab noch LDL-Apherese, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie nicht adäquat umgesetzt wurde. Vor diesem Hintergrund kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

	<p>Die durchschnittliche Zeit, die zu Beginn der Studie ELIPSE-HoFH seit der HoFH-Diagnose vergangen war, betrug für die gesamte Studienpopulation 14,3 Jahre (SD = 14,1; Median = 9,3). Da bei der HoFH aufgrund der krankheitsspezifisch extrem erhöhten LDL-C-Spiegel schnellstmöglich eine adäquate lipidsenkende Therapie einzuleiten ist, ist davon auszugehen, dass bei allen Studienteilnehmenden umgehend nach der Diagnosestellung mit der entsprechenden Therapie begonnen wurde. Die Zeit seit der Diagnose spiegelt also für diese Patientenpopulation annäherungsweise die Zeit wider, die die Patienten bereits eine lipidsenkende Therapie erhalten. Da die Diagnose in der Studienpopulation im Median 9,3 Jahre zurücklag, ist auch davon auszugehen, dass bereits eine sorgfältige Optimierung des individuellen Therapieregimes unter Berücksichtigung aller jeweils verfügbaren Behandlungsoptionen erfolgt war und die Patienten bereits zu Studienbeginn eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhielten. Aufgrund der ausgeschöpften Therapieoptionen ist in der klinischen Praxis bei diesem Patientenkollektiv üblicherweise keine weitere Optimierung der Behandlung mehr möglich, sodass auch bei den Studienteilnehmenden keine weitere Optimierung der lipidsenkenden Therapie erfolgen konnte (16). Die ohne Evinacumab zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen reichen schlichtweg nicht aus, um den LDL-C-Spiegel der Patienten bis in den Zielbereich zu reduzieren.</p>	
<p>Teil II: Anzahl an Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</p>		
<p>54, 22 57, 18</p>	<p>Anmerkung: In Abschnitt II 2.1 Behandlungsdauer schreibt das IQWiG: <i>„Für die Behandlungsdauer von Evolocumab setzt der pU lediglich den maximalen Behandlungsmodus von „alle 2 Wochen“ an. Laut Fachinformation ist ebenfalls eine monatliche Anwendung möglich</i></p>	<p>Für die homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter ist die empfohlene Anfangsdosis 420 mg Evolocumab einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch</p>

<p><i>[16]. Daraus würden sich geringere Kosten ergeben als vom pU angegeben.“</i></p> <p>sowie</p> <p><i>„Zudem sollte eine Spanne aus den unterschiedlichen Behandlungsmodi (monatliche Gabe bis alle 2 Wochen) gebildet werden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Entsprechend der IQWiG-Nutzenbewertung umfasst die Zielpopulation von Evinacumab Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (3). Aus diesem Grund ist aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer ausgeschöpften medikamentösen lipidsenkenden Therapie die maximale Dosierung und Behandlungsfrequenz für Evolocumab zu berücksichtigen.</p> <p>Laut Fachinformation ist eine Anwendung von Evolocumab nach einem zweiwöchigen bis monatlichen Behandlungsmodus möglich (24), wobei allerdings nur der Behandlungsmodus von einer Gabe alle zwei Wochen einer ausgeschöpften medikamentösen Lipidsenkung entspricht. Zudem können Apherese-Patienten, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen, mit einer zweiwöchigen Behandlung mit Evolocumab beginnen (24). Da HoFH-Patienten im Regelfall mit LA als nicht-medikamentöse Behandlungsoption behandelt werden (5-9), entspricht eine zweiwöchige Behandlung mit Evolocumab den Vorgaben der Produktinformation. Aus diesem Grund wurden im Nutzendossier eine zweiwöchige Behandlungsfrequenz und dementsprechend 26,1 Behandlungen pro Jahr zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten von Evolocumab herangezogen.</p>	<p>relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.</p> <p>Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Evolocumab von 12,0 x 420 mg bis 26,1 x 420 mg, und somit Jahrestherapiekosten i.H.v. 5 336,44 € - 11 606,76 € (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2024).</p>
--	---

54, 26	<p>Anmerkung: In Abschnitt II 2.1 Behandlungsdauer schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Zur Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese setzt der pU eine 1 bis 2-Mal wöchentliche Durchführung an und zitiert dazu die Angaben der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. aus dem Jahr 2019 [17] und 1 Studie aus Deutschland [18]. Eine Behandlungsfrequenz alle 2 Wochen findet sich auch in der vom pU zitierten Literatur und in der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen wieder, die sich aktuell in Überarbeitung befindet [18,19].“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wie unter den allgemeinen Aspekten bereits ausgeführt, richtet sich die Behandlungsfrequenz der LA nach den angestrebten mittleren LDL-C-Werten, wobei sich die mittlere LDL-C-Konzentration an den aktuellen LDL-C-Zielwerten orientieren sollte. Erfahrungsgemäß ist das übliche Behandlungsintervall bei schwerer Hypercholesterinämie, zu der auch die HoFH zählt, eine LA-Sitzung pro Woche. Da es in den Tagen nach den LA-Sitzungen zu einem individuell unterschiedlich raschen Wiederanstieg von LDL-C kommt, ist das Behandlungsintervall dem anzustrebenden mittleren LDL-C-Zielwert ggf. anzupassen (7). Aufgrund der für die HoFH charakteristisch extrem hohen LDL-C-Werte, die trotz einer</p>	<p>Bei Patient:innen mit HoFH, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind, stellt die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, eine Option dar. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. In den Leitlinien^{13,14} wird eine Behandlungsfrequenz von wöchentlich bis alle zwei Wochen empfohlen. Auch aus den Unterlagen der Studie ELIPSE-HoFH geht hervor, dass etwa 35 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine LDL-Apherese mit einer Behandlungsfrequenz alle 7 bzw. alle 14 Tage erhielten. In den vorliegenden Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Evinacumab wurde eine Spanne der Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese abgebildet. Höhere oder niedrigere Behandlungsfrequenzen sind in Einzelfällen möglich, bilden jedoch nicht den Regelfall ab.</p>

13 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterol-aemia: new treatments and clinical guidance (2023):

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10314327/pdf/ehad197.pdf>

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

	<p>maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nicht ausreichend gesenkt werden können, ist in der klinischen Praxis häufig eine LA-Behandlungsfrequenz von mehr als einmal pro Woche erforderlich (6, 12).</p> <p>Eine LA-Behandlungsfrequenz bei HoFH von ein- bis zweimal die Woche wird auch durch eine retrospektiven Beobachtungsstudie an zehn spezialisierten nephrologischen Zentren in ganz Deutschland sowie eine aktuelle Auswertung des DLAR zum Behandlungs-Regime mit LA von HoFH-Patienten bestätigt (13, 14).</p>	
55, 33	<p>Anmerkung: In Abschnitt II 2.2 Verbrauch schreibt das IQWiG: <i>„Ausgehend von einem durchschnittlichen Gewicht von 47,1 kg (12-Jährige) veranschlagt der pU 24,57 bis 26,62 Durchstechflaschen à 345 mg für die untere Grenze und 40,17 bis 43,52 Durchstechflaschen auf Basis von 77,0 kg (Erwachsene) als obere Grenze, jeweils bei 12 bis 13 Behandlungen pro Jahr. [...] Außerdem sind mittlerweile die Angaben des Statistischen Bundesamts ab 15 Jahren für das Jahr 2021 verfügbar [23]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen bei 77,7 kg und damit etwas höher.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ultragenyx Germany GmbH berechnet die Obergrenze für den Verbrauch sowie die entstehenden Jahrestherapiekosten einer Behandlung mit Evinacumab basierend auf den Angaben des Statistischen Bundesamts ab 15 Jahren für das Jahr 2021 neu (25). Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts</p>	<p>Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosierung von Evinacumab für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 15 mg/kg KG (alle vier Wochen) und es ergeben sich damit 13 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.</p> <p>Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus¹⁵ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines 12-jährigen Kindes: 47,1 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen: 77,7 kg).</p> <p>Damit ergibt sich für Erwachsene folgender Verbrauch und Jahrestherapiekosten (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2024):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 mg x 77,7 kg KG = 1165,5 mg Evinacumab pro Patientin bzw. Patient pro Behandlungstag (entspricht 4 x 345 mg Evinacumab)

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

	<p>von Erwachsenen von 77,7 kg liegt der Verbrauch bei 12 bis 13 Behandlungen mit Evinacumab pro Jahr bei 40,54 bis 43,92 Durchstechflaschen. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten liegt somit zwischen 329.387,13 Euro und 356.836,06 Euro (26).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bei 13 Behandlungen pro Jahr ergeben sich: 52 x 345 mg Evinacumab • Die Kosten für ein Infusionslösungskonzentrat von Evinacumab à 345 mg sind: 8 098,32 € • Es ergibt sich folgende Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Evinacumab (52 x 8 098,32 €): 421 112,64 €
56, 14	<p>Anmerkung: In Abschnitt II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Die Angaben des pU zu den Kosten von Evinacumab und Evolocumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2024 wieder. Für Evolocumab steht jedoch ein wirtschaftlicheres Präparat in Form einer größeren Packungsgröße (3 Stück vs. 1 Stück) zur Verfügung.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ultragenyx Germany GmbH berechnet die entstehenden Jahrestherapiekosten für den maximalen Behandlungsmodus (alle zwei Wochen) und das wirtschaftlichere Präparat in Form einer größeren Packungsgröße erneut.</p> <p>Bei einer kontinuierlichen Behandlung mit Evolocumab alle zwei Wochen sind bei der Verwendung des automatischen Minidosierers à 420 mg Wirkstärke (PZN: 12397132) pro Patient ab einem Alter von 10 Jahren pro Jahr 26,1 Dosen mit insgesamt 10.962 mg Evolocumab erforderlich (1). Dies entspricht einem Verbrauch von 8,7 Packungen pro Jahr bei einem Preis von 1.334,11 Euro pro Packung nach Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers und dem Pflichtrabatt der Apotheke. Die entstehenden Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung des</p>	<p>Für Evolocumab ergeben sich Jahrestherapiekosten i.H.v. 5 336,44 € - 11 606,76 € (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2024).</p>

	jährlichen Verbrauchs und des Packungspreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte belaufen sich somit auf 11.606,78 Euro (26).	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Ultragenyx Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ultragenyx Germany GmbH, Evinacumab (Evkeeza®), Modul 3A, Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1027. 2024.
2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1762 Evinacumab (homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 08.04.2024.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
5. Warden BA, Duell PB. Evinacumab for treatment of familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(8):739-51.
6. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2019.
7. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), Stand: 05.08.2022.
9. Lui DTW, Lee ACH, Tan KCB. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *J Endocr Soc*. 2021;5(1):bvaa122.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). TrG zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
12. Schettler V. Persönliche Korrespondenz mit Prof. Dr. Schettler zu Apherese-Folgeanträgen. 2023.
13. Klaus G, Taylan C, Buscher R, Schmitt CP, Pape L, Oh J, et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(7):1199-208.
14. Deutsches Lipoproteinapherese-Register (DLAR). Behandlungs-Regime mit Lipoproteinapherese von Patient*innen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie -

Ergebnisse einer Umfrage bei medizinischen Einrichtungen, die sich mit Patientendaten am DLAR beteiligen. 2024.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 19.05.2022.

16. Ultragenyx Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ultragenyx Germany GmbH, Evinacumab (Evkeeza®), Modul 4A, Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1027. 2024.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 833 Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 30.10.2019.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 928 Riociguat (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 10.06.2020.

19. Regeneron Pharmaceuticals I. Listing 16.2.4.3 Patients without History of being on Ezetimibe or PCSK9 Inhibitor Randomized Population. 2020.

20. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Report R1500-CL-1629_CSR-DBTP-Report-Body. 2019.

21. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. The Lancet. 2022;399(10326):719-28.

22. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.

23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsbericht (Berichtsjahr 2022). 2023.

24. European Medicines Agency. Repatha® EPAR-Produktinformation, Stand: 28.04.2023.

25. Statistisches Bundesamt (Destatis). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Stand: 22.04.2024. 2021.

26. Ultragenyx Germany GmbH. Daten und Berechnungen für den Verbrauch und die Kosten der Therapien für die GKV (12-17 Jahre und Erwachsene). 2024.

5.2 Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom pU vorgelegten Daten belegen für Evinacumab eine signifikante Senkung von LDL-Cholesterin und damit einhergehend eine deutliche Senkung des Risikos für lebensbedrohliche kardiovaskuläre Ereignisse bei insgesamt guter Verträglichkeit.</p>	<p>Insgesamt erhielten mindestens 36,3 % der Studienteilnehmenden im Vergleichsarm weder Evolocumab noch LDL-Apherese, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie ELIPSE-HoFH nicht adäquat umgesetzt wurde. Vor diesem Hintergrund kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>
<p><u>Studiendauer als ausreichend anerkennen</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt in der Dossierbewertung eine zu kurze vergleichende Studiendauer von 24 Wochen aus. Für die Ableitung des Zusatznutzens könnten nur Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen werden.</p> <p>Dies weicht von den Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ab, der eine Mindestdauer von 24 Wochen festlegt.</p> <p>Im Rahmen der Studie ELIPSE-HoFH wurde die maßgebliche LDL-C-Reduktion als vorrangiges Ziel in der Behandlung der HoFH, bereits nach acht Wochen innerhalb der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erreicht. Auswertungen der offenen Behandlungsphase bestätigen die Wirksamkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Evinacumab auch über 48 Wochen.</p> <p>Daher wird die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase von 24 Wochen als angemessen erachtet, so dass die Studie im Rahme der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>Insgesamt erhielten mindestens 36,3 % der Studienteilnehmenden im Vergleichsarm weder Evolocumab noch LDL-Apherese, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie ELIPSE-HoFH nicht adäquat umgesetzt wurde. Vor diesem Hintergrund kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wäre eine längere Dauer der Studie ELIPSE-HoFH für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evinacumab in dieser Indikation empfehlenswert gewesen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorbehandlung als ausreichend anerkennen</u></p> <p>In der Dossierbewertung beschreibt das IQWiG die Unklarheit, ob für einen relevanten Anteil der Studienpopulation tatsächlich die medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung in der Vorbehandlung ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Wie bereits vom pU in Modul 3 A des Nutzendossiers beschrieben, wurden zu Beginn der Studie ELIPSE-HoFH alle Teilnehmer so weit wie möglich auf eine maximale Therapie mit Statin, Ezetimib und/oder PCSK9-Inhibitoren eingestellt. Die durchschnittliche Zeit seit der Diagnose HoFH bei Studienbeginn betrug dabei für die Teilnehmer 9,3 Jahre.</p> <p>Vor diesem Hintergrund kann davon ausgegangen werden, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten eine optimierte Behandlungssituation unter Berücksichtigung der bis dato zur Verfügung stehenden Alternativen vorgelegen hat.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine Zulassungsstudie in einer so seltener Indikation nur international durchführbar ist. Daher kam in unterschiedlichen Studienzentren eine unterschiedliche lipidsenkende Therapie zum Einsatz, je nach Verfügbarkeit im jeweiligen Land. Dies erklärt, dass nicht alle Patienten mit Apherese behandelt wurden. Der pU hat diesem Umstand durch Subgruppenanalysen Rechnung getragen, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestätigen.</p>	<p>Evinacumab als Zusatztherapie nur für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie indiziert ist, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u. Ä.).</p> <p>Kann mit einer maximal tolerierten konventionellen lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellen laut Leitlinienempfehlung Evolocumab und/oder die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie, die nächsten Optionen der Therapieeskalation dar.</p> <p><i>Medikamentöse Vortherapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Die Studienteilnehmenden der Studie ELIPSE-HoFH erhielten zu Studienbeginn entweder Evinacumab oder Placebo (2:1) als intravenöse Infusion aller 4 Wochen zusätzlich zu ihrer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie. Die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie konnte Statine, Ezetimib, einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab oder Alirocumab) und ggf. zusätzlich eine LDL-Apherese oder andere lipidsenkende Wirkstoffe erhalten. Diese sollte mindestens 4 Wochen vor dem Screening und auch während der Studie möglichst stabil</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gehalten werden; eine Anpassung während der Studiendauer war aber möglich. Zu Studienbeginn erhielten ca. 94 % der Patientinnen und Patienten ein Statin, davon ca. 86 % die maximal tolerierte Statindosis (ca. 77 % Hochdosis-Statin). Etwa 75 % der Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich mit Ezetimib und 77 % mit einem PCSK9-Inhibitor behandelt (ca. 35 % mit Evolocumab und ca. 42 % Alirocumab), wobei Alirocumab in Deutschland zur Behandlung der HoFH nicht zugelassen ist. Die Gründe, warum nicht alle Patientinnen und Patienten eine lipidsenkende Therapie mit einem Hochdosis-Statin, Ezetimib bzw. einen PCSK9-Inhibitor erhielten, waren insbesondere muskuläre Nebenwirkungen bei den Statinen bzw. fehlende Wirksamkeit oder therapeutisches Ermessen bei den PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib. Für einen geringen Anteil war die Gabe von Ezetimib bzw. einem PCSK9-Inhibitor aufgrund mangelnder Verfügbarkeit in dem jeweiligen Land nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

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

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

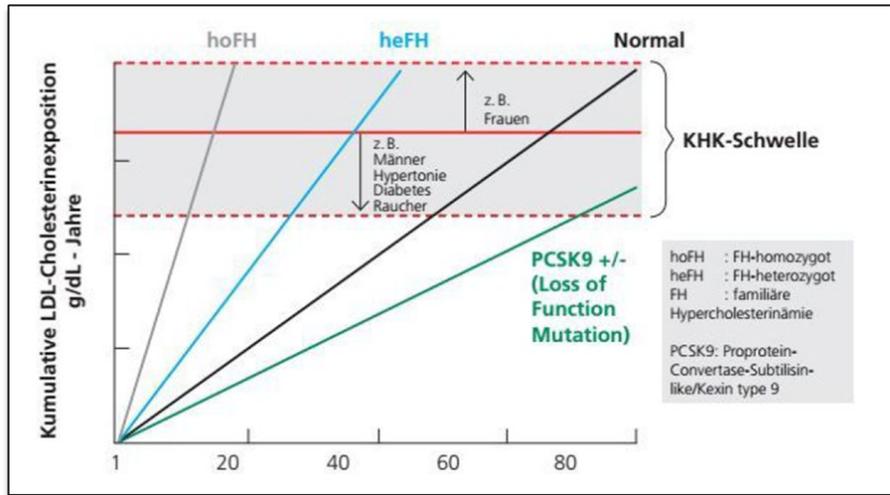
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

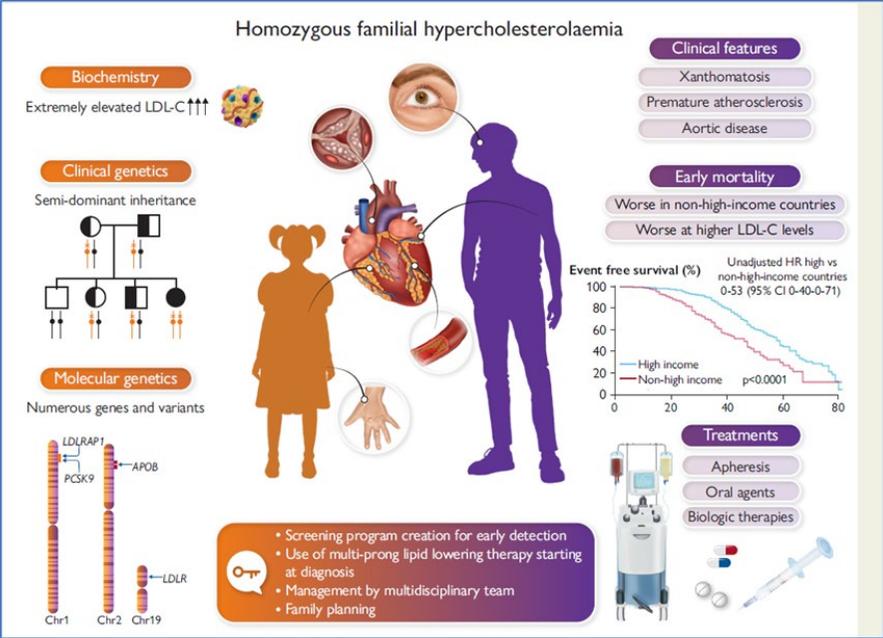
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Medizinischer Standard homozygote Familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</p> <p>Die Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine angeborene Fettstoffwechselstörung. Kennzeichen sind ausgeprägte LDL-Cholesterin (LDL-C) - Erhöhung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

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

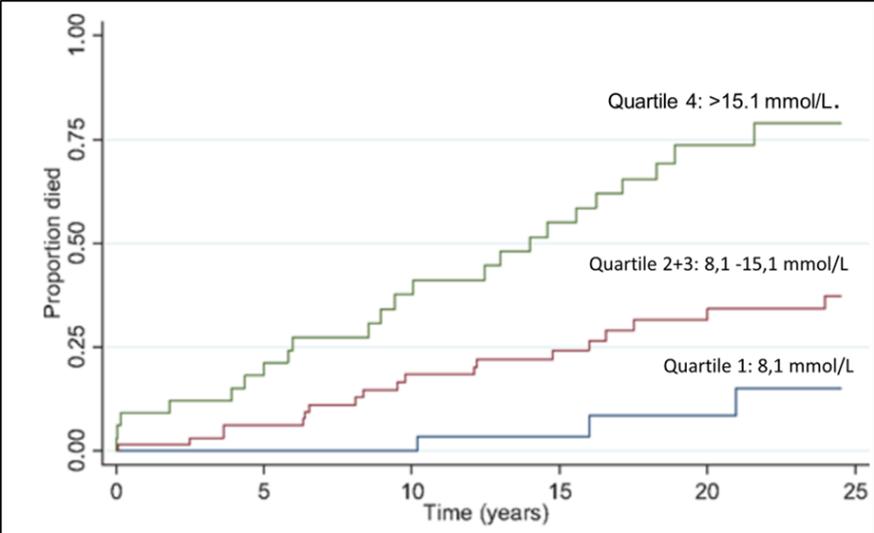
Abb.1 Bedeutung der Familiären Hypercholesterinämie (FH) für die Beziehung zwischen kumulativer LDL-Cholesterin-Exposition, ausgedrückt als g/Jahr, und klinischer KHK- Schwelle (nach 3).



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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abb. 2: Abstract zum Konsensus Statement homozygote familiäre Hypercholesterinämie der EAS (4)</p>  <p>The infographic details the following aspects of homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH):</p> <ul style="list-style-type: none"> Biochemistry: Extremely elevated LDL-C (↑↑↑). Clinical genetics: Semi-dominant inheritance. Molecular genetics: Numerous genes and variants, including LDLRAP1 (Chr1), PCSK9 (Chr2), APOB (Chr2), and LDLR (Chr19). Clinical features: Xanthomatosis, Premature atherosclerosis, and Aortic disease. Early mortality: Worse in non-high-income countries and worse at higher LDL-C levels. Survival Data: A Kaplan-Meier plot shows event-free survival (%) over 80 years. The unadjusted HR for high vs non-high income countries is 0.53 (95% CI 0.40-0.71), with p < 0.0001. Treatments: Apheresis, Oral agents, and Biologic therapies. Management Recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Screening program creation for early detection Use of multi-prong lipid lowering therapy starting at diagnosis Management by multidisciplinary team Family planning <p>Die HoFH ist durch Bi-allel auftretende pathogene Varianten des LDL-Rezeptor (LDL-R) -, Apoprotein B-, PCSK9 – oder sehr selten des LDLRAP1-Gens gekennzeichnet. Mutationen des LDL-R-Gens sind mit > 80% die Hauptursache einer FH.</p> <p>Die Prävalenz der HoFH liegt in Deutschland zwischen 1:300.000 und 1: 1.000.000.</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die wesentlichen klinischen Charakteristika der HoFH sind unbehandelt ein LDL – C > 400 mg/dl/ > 10 mmol/ l, das Auftreten von Xanthomen, Aortenklappenstenosen und einer koronaren Herzkrankheit – inadäquat behandelt bereits im Kindesalter.</p> <p>Die Prognose der HoFH hängt vom Ausmaß der erreichbaren LDL-C-Senkung ab (Abb. 3).</p> <p>Abb.3.: Beziehung der Gesamtmortalität bei HoFH zu Quartilen erreichter LDL-C-Senkung (5)</p>  <p>Entsprechend sind als LDL-C- Behandlungsziele für die HoFH bei Kindern < 115 mg/dl / < 3 mmol/l und bei Erwachsenen je nach Vorliegen klinischer Atherosklerose-Manifestationen < 70 mg/dl / < 1,8 mmol/ l oder < 55 mg/dl / < 1,4 mmol/ l vorgegeben (6).</p>	

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

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

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Stand des Wissens zu Evinacumab</p> <p>Evinacumab ist ein monoklonarer Antikörper gegen das Angiotensin-like Protein 3 (ANGPTL3). ANGPTL3 hemmt die Funktion der Lipoprotein-Lipase und der endothelialen Lipase im Plasma. Loss-of-function Mutationen von ANGPTL3 führen zu niedrigen Cholesterin- und Triglycerid-Konzentrationen und sind Ursache der familiären kombinierten Hypolipidämie (8, 16). Patienten mit diesen Veränderungen genießen einen signifikanten Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen (15). Evinacumab scheint die Clearance von ApoB-haltigen Partikeln über einen Mechanismus zu erhöhen, der die Aktivierung der endothelialen Lipase beinhaltet und unabhängig vom LDL-Rezeptor ist (9,10).</p> <p>Evinacumab senkt dementsprechend Triglyceride und LDL-Cholesterin. In einer Phase 3-Studie über 24 Wochen wurde bei 65 Patienten mit HoFH eine 49%ige Senkung des LDL-Cholesterins beobachtet, was alle bislang verfügbaren Cholesterinsenker in dieser Indikation deutlich übertrifft (11). Zum Abbruch der Studie führende Ereignisse wurden nicht berichtet. 28 % der Patienten erreichten einen LDL-C-Wert von <70 mg/dl (< 1,8 mmol/l).</p> <p>Entsprechende Ergebnisse liegen auch bei einem größeren Kollektiv mit refraktärer Hypercholesterinämie vor (12).</p> <p>Evinacumab wird intravenös (15 mg/kg Körpergewicht) über eine Stunde verabreicht und ist sehr gut verträglich.</p>	

<p>Lipoprotein-Apherese-Frequenz während dieser Zeit war schon deshalb nicht möglich, weil dies eine Aufhebung der Verblindung erfordert hätte – den Prüfarzten waren während der Doppelblind-Phase die LDL-C-Werte der Probanden nicht bekannt. Das vom IQWiG geforderte Vorgehen hätte daher das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht und die Qualität der Evidenz gemindert.</p> <p>Eine einarmige Zulassungsstudie für Kinder ist gerechtfertigt. Die Wirksamkeit von Evinacumab war zum Zeitpunkt der Durchführung bereits bekannt. Vor dem Hintergrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos bei HoFH ist es nicht vertretbar, Kindern eine wirksame Therapie zum Vergleich gegen Placebo vorzuenthalten.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung der Vergleichstherapie ist arbiträr und ist für die Nutzenbewertung einer Substanz, die erstmals überhaupt zu einer zweckmäßigen Therapie beitragen kann, nicht geeignet.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der GBA vorsieht (Evolocumab und/oder Lipoprotein-Apherese), ist nicht angemessen, da Evolocumab und Lipoprotein-Apherese nicht zwei gleichwertige Alternativen darstellen, zwischen denen der Arzt auswählt. Vielmehr ist die potentielle Wirksamkeit vom individuellen Genotyp abhängig; Evolocumab und Lipoprotein-Apherese kommen beide zur Anwendung, wenn ein Ansprechen auf Evolocumab gegeben ist.</p> <p>Die HoFH geht meist mit so stark erhöhten LDL-C-Werten einher, dass sowohl Evolocumab als auch Lipoprotein-Apherese erforderlich</p>	<p>ein Statin, davon ca. 86 % die maximal tolerierte Statindosis (ca. 77 % Hochdosis-Statin). Etwa 75 % der Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich mit Ezetimib und 77 % mit einem PCSK9-Inhibitor behandelt (ca. 35 % mit Evolocumab und ca. 42 % Alirocumab), wobei Alirocumab in Deutschland zur Behandlung der HoFH nicht zugelassen ist. Die Gründe, warum nicht alle Patientinnen und Patienten eine lipidsenkende Therapie mit einem Hochdosis-Statin, Ezetimib bzw. einen PCSK9-Inhibitor erhielten, waren insbesondere muskuläre Nebenwirkungen bei den Statinen bzw. fehlende Wirksamkeit oder therapeutisches Ermessen bei den PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib. Für einen geringen Anteil war die Gabe von Ezetimib bzw. einem PCSK9-Inhibitor aufgrund mangelnder Verfügbarkeit in dem jeweiligen Land nicht möglich.</p> <p>Laut European Atherosclerosis Society Consensus Statement¹⁶ ist insbesondere auch der Einsatz einer LDL-Apherese zusätzlich zur medikamentösen Therapie in Betracht zu ziehen, sofern die LDL-C Zielwerte weiterhin nicht erreicht werden. In der Studie erhielten etwa 35 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine LDL-Apherese (aller 7 bzw. aller 14 Tage); jedoch liegen keine Informationen vor, weshalb ein Großteil der Studienteilnehmenden keine LDL-Apherese erhielt, obwohl die LDL-C-Werte nicht im Zielbereich von < 70 mg/dl bei Erwachsenen bzw. < 115 mg/dl bei Kindern und Jugendlichen¹⁷ lokalisiert waren.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, Evolocumab <i>oder</i> LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei</p>
--	---

¹⁶ Cuchel M. et al. (2023): Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J 2023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.

¹⁷ Primärprävention; ohne zusätzliche Risikofaktoren für eine artherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD). Sofern zusätzliche Risikofaktoren oder bereits manifeste ASCVD vorliegt, sind LDL-C-Zielwerte < 55 mg/dl anzustreben (Sekundärprävention).

<p>sind. Das Konsensus-Statement der EAS sieht in jedem Fall einen Therapieversuch mit Evolocumab vor, der jedoch bei unzureichendem Ansprechen (<15 % LDL-C-Senkung nach 1-2 Anwendungen) wieder beendet werden soll. Dies gilt paradigmatisch für HoFH Patienten mit LDL-R Null-Null-Variante. Infolgedessen wird bei vielen Patientinnen und Patienten die Lipoprotein-Apherese, jedoch kein Evolocumab angewendet – umgekehrt gibt es jedoch nur wenige Patienten, die mit Evolocumab behandelt werden, jedoch nicht mit Lipoprotein-Apherese.</p> <p>Reduktion der Häufigkeit der Lipoprotein-Apherese durch Evinacumab</p> <p>Laut IQWiG-Nutzenbewertung zeigen die Studienergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Kriterien der European Artherosclerosis Society (EAS) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese erfüllen“, dass in der Studie ELIPSE-HoFH deutlich mehr Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Kriterien für eine Lipoprotein-Apherese erfüllt haben. Gemäß den EAS-Kriterien war zu Woche 24 eine Lipoprotein-Apherese für 79,1 % (Evinacumab-Arm) bzw. 100 % (Placebo-Arm) der Patientinnen und Patienten angezeigt. In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass die Häufigkeit der Lipoprotein-Apherese durch die Behandlung mit Evinacumab reduziert werden kann.</p> <p>Der Zusatznutzen von Evinacumab für Kinder mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, ergibt sich aus der Möglichkeit, Evinacumab bereits ab 5 Jahre einsetzen zu können. Evolocumab ist erst ab 10 Jahren zugelassen und zudem weniger wirksam. In ca. 30% aller HoFH Patienten liegt eine LDL-R Null-Null Mutation vor, bei der Evolocumab wirkungslos bleibt. Lipoprotein-Apherese als Monotherapie müsste in sehr hoher Frequenz</p>	<p>therapierefraktären Verläufen) <i>oder</i> Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei terapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie festgelegt.</p> <p>Im Vergleichsarm der Studie ELIPSE-HoFH erhielten 27,3 % der Patientinnen und Patienten Evolocumab und 36,4 % eine LDL-Apherese. Informationen dazu, ob und wie viele von diesen Patientinnen und Patienten sowohl Evolocumab als auch eine LDL-Apherese erhielten, liegen nicht vor. Insgesamt erhielten aber folglich mindestens 36,3 % der Studienteilnehmenden im Vergleichsarm weder Evolocumab noch LDL-Apherese, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie nicht adäquat umgesetzt wurde. Vor diesem Hintergrund kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus wäre eine längere Dauer der Studie ELIPSE-HoFH für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evinacumab in dieser Indikation empfehlenswert gewesen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evinacumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, zieht der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-17100 heran.</p>
---	---

	<p>(2x/Woche) eingesetzt werden, um die extrem hohen LDL-C Werte zu senken. Selbst dann ist nicht bei allen Kindern eine Absenkung in den empfohlenen Bereich <115 mg/dl zu erreichen (13, 14). Der Eingriff in die soziale Entwicklung und Teilhabe der betroffenen Kinder ist durch die sehr intensive, zeitaufwändige Therapie enorm. Zudem ist es invasiv, ein Kind zwei mal wöchentlich punktieren zu müssen. Die notwendige stundenlange Immobilisierung ist einschneidend. Der Einsatz von Evinacumab in dieser Patientengruppe ermöglicht trotz deutlicher Reduktion von Therapiezeit ein Erreichen des empfohlenen LDL-C Zielbereichs von <115 mg/dl / 3mmol/l.</p> <p>Erste klinische Erfahrungen zeigen, dass auch ein Verzicht auf eine geplante Lipoprotein-Apherese durch Gabe von Evinacumab in einigen wenigen Fällen bereits möglich gewesen ist.</p>	<p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, lautet: Evolocumab (ab 10 Jahren) <i>oder</i> LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <i>oder</i> Evolocumab (ab 10 Jahren) und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</p> <p>Die einarmige Studie R1500-CL-17100 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>
	<p>1. Abschließende Bewertung von Evinacumab</p> <p>Zusammenfassend sind die Unterzeichnenden der Meinung, dass Evinacumab erstmals eine effektive und sehr gut verträgliche Therapie der bislang nicht ausreichend zu therapierenden HoFH ist.</p> <p>Aufgrund der Datenlage ist es als gesichert anzusehen, dass durch die erreichte signifikante Senkung von LDL-Cholesterin das sehr hohe Risiko für lebensbedrohliche kardiovaskuläre Ereignisse bei dieser kleinen Patientengruppe signifikant reduziert werden kann.</p> <p>Der pU hat außerdem die langfristige Nachbeobachtung der Patienten in einem Register sicherzustellen.</p> <p>Wir empfehlen den Einsatz von Evinacumab gemäß der Fachinformation bei Patienten mit HoFH, bei denen das Ansprechen auf die bisher verfügbaren Medikamente unzureichend war. Die Ziele sind, einerseits LDL-Cholesterin als kausalen Faktor für ASCVD zu senken und dies andererseits bei guter Lebensqualität – mit</p>	

	geringerer Lipoprotein-Apherese-Frequenz oder ganz ohne Lipoprotein-Apherese - zu erreichen.	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273. Epub 2013 Aug 15. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 14;41(47):4517. PMID: 23956253; PMCID: PMC3844152.
2. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Aug 4;111(31-32):523-9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0523. PMID: 25145510; PMCID: PMC4148715.
3. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009 Apr;50 Suppl(Suppl):S172-7. doi: 10.1194/jlr.R800091-JLR200. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19020338; PMCID: PMC2674748
4. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, Bruckert E, Freiburger T, Gaudet D, Harada-Shiba M, Hudgins LC, Kayikcioglu M, Masana L, Parhofer KG, Roeters van Lennep JE, Santos RD, Stroes ESG, Watts GF, Wiegman A, Stock JK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL, Ray KK. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197. PMID: 37130090; PMCID: PMC10314327.
5. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, et al., Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J*. 2018 Apr 7;39(14):1162-1168. doi: 10.1093/eurheartj/ehx317. PMID: 29106543
6. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC et al., International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Dec;20(12):845-869. doi: 10.1038/s41569-023-00892-0. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322181.
7. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ et.al., Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35101175; PMCID: PMC10544712.
8. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1612790. Epub 2017 May 24. PMID: 28538136; PMCID: PMC5800308.
9. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res*. 2020 Sep;61(9):1271-1286. doi: 10.1194/jlr.RA120000888. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32646941; PMCID: PMC7469887.
10. Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res*. 2015 Jul;56(7):1296-307. doi: 10.1194/jlr.M054882. Epub 2015 May 7. PMID: 25954050; PMCID: PMC4479334.
11. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP et al; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215. PMID: 32813947

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

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Literaturverzeichnis

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

5.5 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Evinacumab (Evkeeza) von Ultragenyx Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Evinacumab ist unter anderem zugelassen als adjuvante Therapie zu Diät und anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Evolocumab und/oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da unter anderem die zweckmäßige Vergleichstherapie in der eingereichten Studie nicht adäquat umgesetzt sei und daher keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und verweist unter anderem auf deutliche Vorteile beim Endpunkt LDL-C-Reduktion.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,</p>	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).	Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Chiesi GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evinacumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). Evinacumab wird als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C) angewendet.</p> <p>Die Amryt Pharmaceuticals DAC (im Weiteren: Amryt) ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Lojuxta mit dem Wirkstoff Lomitapid. Lojuxta ist „begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt“ [1]. Durch die Übernahme von Amryt ist die Chiesi GmbH (im Weiteren: Chiesi) von der Nutzenbewertung zu Evinacumab unmittelbar betroffen und nimmt wie folgt dazu Stellung.</p>	
<p>Gerade bei seltenen Erkrankungen werden verschiedene Therapieoptionen benötigt, um die Versorgungssicherheit zu gewährleisten</p> <p>Insbesondere bei seltenen, chronischen Erkrankungen werden verschiedene Therapiemöglichkeiten benötigt, um die Patient*innen langfristig adäquat zu therapieren und ihre Lebensqualität zu erhalten. HoFH ist eine sehr seltene Erkrankung; laut IQWiG-Nutzenbewertung zu Evinacumab handelt es sich nur um ca. 73–80 Patient*innen ab 12 Jahren in Deutschland.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels Evkeeza mit dem Wirkstoff Evinacumab. Evkeeza wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen und ist indiziert zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).</p> <p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HoFH wird durch eine Genmutation verursacht und führt schon bei der Geburt zu erhöhten LDL-C-Werten. Aufgrund der extrem hohen LDL-C-Werte besteht bei HoFH-Patient*innen ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Das Therapieziel ist daher eine möglichst effiziente Lipidsenkung, wobei dabei diverse Patientencharakteristika (z. B. Alter, Verträglichkeit der Therapieoptionen, LDL-Rezeptor-Restfunktion und LDL-C-Wert) berücksichtigt werden müssen [2]. So setzt die Wirksamkeit der Mehrzahl der HoFH-Therapien (Statine, Ezetimib und PCSK9-Hemmer) eine LDL-Rezeptor-Restfunktion voraus. Bei einem Teil der HoFH-Patient*innen ist allerdings keine ausreichende LDL-Rezeptor-Restfunktion vorhanden, was zu einer nur eingeschränkten LDL-C-Reduktion mittels dieser Therapien bei diesen Patient*innen führt [3, 4].</p> <p>Neben Lomitapid war bisher lediglich die LDL-Apherese als eine LDL-Rezeptor-unabhängige Therapieoption für die Patient*innen verfügbar, wobei die LDL-Apherese im Gegensatz zu Lomitapid eine invasive Behandlung darstellt. So ist sie bei regelmäßiger Anwendung ab dem Kindesalter mit Herausforderungen, wie beispielsweise einem permanenten Venenzugang und der Verfügbarkeit entsprechender Apherese-Zentren in räumlicher Nähe zum Wohnort verbunden.</p> <p>Zusammenfassend kann eine ausreichende Therapie der HoFH-Patient*innen nur dann gewährleistet werden, wenn unterschiedliche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, die je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit ggf. auch in Kombination miteinander eingesetzt werden. Dabei ist gemäß aktueller Leitlinie die größtmögliche Reduktion der LDL-C-Werte das vorrangige Therapieziel [2]. Mit Evinacumab steht den Patient*innen, neben der bereits etablierten Therapie mit Lomitapid, eine zusätzliche LDL-C-Rezeptor-unabhängige</p>	<p>ausgeschöpft worden sind, lautet: Evolocumab <i>oder</i> LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <i>oder</i> Evolocumab und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), jeweils ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie ELIPSE-HoFH vor, die die Gabe von Evinacumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit HoFH. Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie R1500-CL-1719 vor.</p> <p>Da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ELIPSE-HoFH weder Evolocumab noch LDL-Apherese erhalten haben, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht adäquat umgesetzt und die Studie kann für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p> <p>Die ergänzend dargestellte einarmige Studie R1500-CL-1719 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evinacumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsoption zur Verfügung. Aufgrund seiner Zulassung für HoFH sowie der Empfehlung in der aktuellen Leitlinie zur Erreichung der LDL-C-Ziele und ggf. Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz ist Lomitapid zudem aus Sicht von Chiesi als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Evinacumab zu sehen [2].</p> <p>Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass der Therapiepluralismus insbesondere in Zeiten von Lieferengpässen zunehmend an Bedeutung gewinnt, um die Patientenversorgung auch bei seltenen Erkrankungen sicherzustellen. Aufgrund der massiven kardiovaskulären Konsequenzen einer unzureichenden lipidsenkenden Therapie bei HoFH ist die Zulassung neuer, LDL-Rezeptor-unabhängiger Therapieoptionen essenziell für die betroffenen Patient*innen. Dies wird auch durch die Entscheidung der EMA zur Zulassung von Evinacumab – ebenso wie Lomitapid – unter „exceptional circumstances“ bestätigt.</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mehr Transparenz für die mündlichen Anhörung</p> <p>Im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren dürfen gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 VerfO des G-BA die stellungnahmeberechtigten Parteien an der mündlichen Anhörung des jeweiligen Verfahrens teilnehmen.</p> <p>Die mündliche Anhörung dient vor allem dazu, Aspekte der Nutzenbewertung vorzutragen und zu diskutieren. Da die mündliche Anhörung auch in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung miteinfließt, sollten aus Transparenzgründen alle Teilnehmer*innen die eingereichten Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Damit würde gewährleistet werden, dass alle Teilnehmer*innen der mündlichen Anhörung die Möglichkeit erhalten, zu sämtlichen adressierten Gesichtspunkten des Nutzenbewertungsverfahrens Stellungnahmen zu können.</p> <p>Deshalb sollten die im Vorweg beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren den Teilnehmer*innen der Anhörung zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Amryt Pharmaceuticals DAC Lojuxta 5 mg/10 mg/20 mg/30 mg/40 mg/60 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 02.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al (2023) 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 44:2277–2291
3. European Medicines Agency (EMA) European Public Assessment Report (EPAR) Lojuxta; Procedure No. EMEA/H/C/002578/0000. [Zugriff: 02.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lojuxta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) European Public Assessment Report (EPAR) Evkeeza; Procedure No. EMEA/H/C/005449/0000. [Zugriff: 02.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evkeeza-h-c-5449-0000-epar-assessment-report_en.pdf.

5.7 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Abschnitt „II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU“ der Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1027) bewertet das IQWiG die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Einerseits stimmt Daiichi Sankyo zu, dass die vom pU abgeleitete Anzahl der GKV-Patientinnen und GKV-Patienten in der Altersgruppe ab 12 Jahre mit Unsicherheit behaftet ist. Andererseits hat der pU aus Sicht von Daiichi Sankyo die Anzahl der GKV-Patientinnen und GKV-Patienten vor dem Hintergrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Versorgungsdaten für die Altersgruppe ab 12 Jahre bestmöglich hergeleitet.¹</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die Patientenzahlen aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Literaturverzeichnis

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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Evinacumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Mai 2024

von 11.00 Uhr bis 12:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Benkenstein

Herr Schirk

Frau Frick

Herr Schulze

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

Frau Dr. Zielinski

Frau Stein

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

Herr Dr. Eisen

Frau Dr. Mandler

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

Frau Dr. Philipp

Frau Dr. Claes

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

Herr Prof. Dr. Rascher

Frau Dr. Einhart

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

Herr Prof. Dr. Klose

Herr Dr Prof. März

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

Herr Prof. Dr. Parhofer

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

Frau. Dr. Taylan

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

Frau Dr. Vogt

Frau Dr. Otte

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

Herr Dr. Wilken

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Schulze (Ultragenyx): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, ich möchte Ihnen ganz kurz unser Team vorstellen, das für Ultragenyx an der Anhörung teilnimmt. Das ist zum einen Frau Dr. Frick von der SKC Beratungsgesellschaft. Zum

anderen sitzen neben mir Herr Dr. Schirk, Medizinischer Leiter der Firma Ultragenyx, und Herr Dr. Benkenstein, Senior Medical Manager ebenfalls von Ultragenyx.

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

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

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

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

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

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

Veröffentlichte Daten zeigen, dass in Deutschland jeder zweite Jugendliche mit HoFH zweimal wöchentlich Apherese in Anspruch nimmt. Bei vielen weiteren Patienten wäre eine häufigere Lipoprotein-Apherese als einmal wöchentlich angezeigt; doch ist dies oftmals aufgrund des damit verbundenen Zeitaufwands von vier Stunden pro Sitzung zuzüglich An- und Abreise

beispielsweise für berufstätige Patienten oder aber berufstätige Eltern von Patienten gar nicht möglich. Das gilt natürlich insbesondere für kleine Kinder, die nicht alleine die Behandlungszentren aufsuchen können, sodass die ganze Familie stark belastet wird.

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

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

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

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

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

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

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

Auf Ihre jetzige konkrete Frage, Herr Zahn, ist zu antworten, dass die Prognose von Betroffenen von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom Ausmaß der LDL-Senkung abhängig ist. Je besser die LDL-Senkung gelingt, desto besser ist die Prognose, was die Mortalität dieser Betroffenen betrifft. Also, es ist gar keine Frage, dass jede Möglichkeit

gesucht werden und angewandt werden muss, um die Betroffenen in einen therapeutischen Bereich zu bringen, innerhalb dessen sie eine günstige Prognose haben.

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

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

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

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

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

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

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

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

– Okay: Frau Dr. Vogt.

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

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

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

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

KHK. Somit haben wir in der Studie nicht das Klientel, das wir mit dieser neuen, theoretisch sehr guten Substanz behandeln müssen und behandeln wollen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

An dieser Stelle möchte ich sagen: Nur diesen Kritikpunkt hat der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme ausgeräumt. Er hat dargelegt, dass es in der Mehrzahl der Patienten klinische Gründe dafür gab, dass Ezetimib nicht gegeben wurde, zum Beispiel eine postbariatrische Operation oder mangelnde Wirksamkeit und Sicherheitsbedenken, und dass lediglich bei 9 Prozent der Patienten das Ezetimib aufgrund mangelnder Verfügbarkeit nicht gegeben wurde. Das heißt, dieser Kritikpunkt fällt weg.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zur Diskussion in Bezug auf Ereignisse will ich aus meiner ganz neutralen Sicht anmerken, dass es schwer ist, aufgrund von vier Fällen sowohl in die eine Richtung als auch aufgrund der Fälle von Herzinfarkten in die andere Richtung irgendetwas über Endpunkte abzuleiten. Das können Sie bei einer „Orphan-Indikation“ – wir wissen, dass es keine ist – so nicht machen. Es ist reine Spekulation, wenn hier mal drei Fälle mehr und dort mal drei Fälle weniger auftreten. Und ich

will eigentlich auch noch mal in den Gedanken der kumulativen LDL-Senkung vertiefen. Sie können das so sehen wie die Zahl der Pack-Years, die der Raucher akkumuliert.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

– Herr Professor Parhofer; ich habe heute Pech.

Herr Prof. Dr. Parhofer (ASIM): Ich will nur noch mal wirklich in den Vordergrund stellen, dass wir ja sehr, sehr gute Daten haben, die zeigen, dass das Langzeitüberleben dieser Patienten

vom erreichten LDL-Cholesterin-Wert abhängt. Da gibt es wunderbare Daten sowohl aus den Niederlanden als auch aus Südafrika, die das ganz klar zeigen. Deswegen haben wir uns ja auch in dem EAS-Statement oder dem Konsensuspapier letztendlich dazu entschieden, dass eigentlich alle möglichen Ansätze zum Einsatz kommen sollten, um das LDL-Cholesterin so weit wie möglich abzusenken.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich kann an den pharmazeutischen Unternehmer nur appellieren, diese Studie noch durchzuführen, um dann hoffentlich einen Zusatznutzen zu zeigen, um einen adäquaten Preis für sein Arzneimittel zu bekommen. Wenn wir diese Studie haben, dann können wir uns darüber unterhalten, welche Endpunkte wir uns anschauen, welche Evidenz für ein Surrogat-LDL-C wir haben, ob wir Apheresefreiheit als Endpunkt berücksichtigen können. Natürlich kann ich nur noch mal wiederholen: Im Idealfall wollen wir auch kardiovaskuläre Endpunkte sehen. Ich kann es nur noch einmal unterstreichen: Auch wir finden es äußerst bedauernd, dass bei dieser schweren Erkrankung und einem Medikament, das augenscheinlich doch irgendwie Potenzial zu haben scheint, diese Evidenz auch im Sinne der Patienten hier nicht vorliegt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich erinnere mich gut an eine Zeit, als die LDL-Apherese genauso umstritten war wie jetzt das Thema Evolocumab und viele Skeptiker gesagt haben, es gebe gar keine Endpunktdaten usw.

Jetzt akzeptieren wir die LDL-Apherese als Therapie. Und die Pointe an der ganzen Geschichte ist, dass Frau Steinhagen-Thiessen vor vielen, vielen Jahren vehement versucht hat, eine Endpunktstudie „Apherese vs. keine Apherese“ aufzusetzen und die Ethikkommission in Berlin dies aus ethischen Gründen entschieden zurückgewiesen hat. Wenn man also das für bare Münze nimmt, was die Ethikkommission damals gesagt hat, dann darf man jetzt mit Evinacumab keine Endpunktstudie machen. Das ist also der eine Punkt: Das waren damals ethische Gründe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 12:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2021-B-123-z Evinacumab

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

Evinacumab

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

LDL-Apherese

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

LDL-Apherese:

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

Ezetimib:

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach 35 a SGBV

Lomitapid vom 27. November 2015

Evolocumab vom 2. September 2018 und 9. März 2016

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

35. Lipidsenker

35a. Evolocumab

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evinacumab C10AX Evkeeza®	<p><u>Anwendungsgebiet laut positive Opinion vom 22. April 2021</u> Evkeeza is indicated as an adjunct to diet and other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of adult and adolescent patients aged 12 years and older with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH).</p> <p>Evkeeza should be initiated and monitored by physicians experienced in the treatment of lipid disorders.</p>
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist</p> <p><u>Primäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(FI Pravastatin AbZ 2018-09)</p>
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDLCholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.</p>

	<p>Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren.</p> <p><i><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></i> <i>In einer 3-jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung [...] sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt.</i></p> <p>(FI Atorvastatin Hennig® 2020-03)</p>
<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p><u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(FI Fluvastatin ratiopharm® 2018-07)</p>
<p>Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin Heumannr®</p>	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u> Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.</p> <p><i><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></i> <i>[...] Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt.</i></p>

	(FI Rosuvastatin Heumann® 2018-10)
Simvastatin C10AA01 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(FI Simva-Hennig® 2020-02)</p>
Pitavastatin C10AA08 LIVAZO	<p>Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.</p> <p>(FI Livazo 2020-12)</p>
Lovastatin C10AA02 Lovastatin ratiopharm®	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Kindern ist bisher noch nicht hinreichend nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben. Dosierungsempfehlungen können jedoch nicht gegeben werden.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>In limitierten kontrollierten Studien [...] gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen oder [...] Mädchen. [...] Lovastatin wurde weder bei präpubertären Kindern noch [...] bei Patienten unter 10 Jahren hinreichend untersucht.</i></p> <p>(FI Lovastatin ratiopharm® 2020-08)</p>
Fibrate	
Gemfibrozil C10AB04 generisch	<p>Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p>

- schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte
- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird
- primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Primäre Prävention

Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Eine Therapie mit Gemfibrozil ist bei Kindern noch nicht untersucht worden. Aufgrund der fehlenden Daten wird der Gebrauch von Gevilon bei Kindern nicht empfohlen.

(FI Gevilon® 2020-10)

Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)

Colesevelam
C10AC04
Cholestagel®

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-)Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.

Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.

Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

(FI Cholestagel® 2018-11)

Colestyramin
C10AC01
Generisch

- Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.
 - Colestyramin als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.
- [...]

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Für Kinder wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet [...]. Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen gering zu halten, ist es sinnvoll, die Behandlung bei Kindern immer mit einer Dosis/Tag zu beginnen. Anschließend sollte die Dosis schrittweise alle 5-7 Tage bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden.

(FI Colestyramin-ratiopharm® 2018.08)

Andere Lipidsenker

Ezetimib
C10AX09
Ezetrol®

Primäre Hypercholesterinämie

EZETROL ist zusammen mit einem HMGC_oA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten.

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

(FI Ezetrol® 2020-09)

Ezetimib/
Simvastatin
C10BA02
Inegy®

[...]

Hypercholesterinämie

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

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.

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

Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

(FI Inegy® 2020-08)

Ezetimib/
Atorvastatin Atozet®
C10BA05

[...]

Hypercholesterinämie

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

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften:

[...]

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

(FI Atozet® 2021-02)

PCSK-9-Inhibitoren

Evolocumab
C10AX13
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 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.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist

Zu Studienergebnissen bzgl. der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.

(FI Repatha®, 2020-10)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-123z (Evinacumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	17
3.3 Systematische Reviews.....	23
3.4 Leitlinien.....	32
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	47
Referenzen.....	50

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutem Koronarsyndrom
AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CVD	cardiovascular disease
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FH	Familiäre Hypercholesterolämie/Familial hypercholesterolaemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
LoE	Level of Evidence
Lp(a)	lipoprotein(a)
MACE	major cardiovascular events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCSK	proprotein convertasen subtilisin/kexin-9 inhibitors
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Homozygot familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *homozygot familiäre familiäre Hypercholesterinämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 912 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 17 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [8].

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden. (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung).

Zuletzt geändert am 15. Oktober 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.01.2021 B1), in Kraft getreten am 20. Januar 2021.

Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

1. Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren [...]

§ 3 Indikationen

LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder
- 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.

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 Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).

Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht. Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gemäß §§ 2 und 8.

G-BA, 2020 [6].

Anlage III Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 11. Februar 2020

Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten.

35. Lipidsenker, Arzneimittel und sonstige Produkte

- 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.¹

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.²

35a. Evolocumab

Dieser Wirkstoff ist nicht ordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder
- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Evolocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und –Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-

Kardiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

35b. Alirocumab

Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Alirocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

¹Verordnungsausschluss aufgrund der Rechtsverordnung nach § 34 Abs. 3 SGB V (sog. Negativliste)

²Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

G-BA, 2018 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 08. Mai 2018

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.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Praluent® ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt 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-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin- Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019¹:

Established atherosclerotic cardiovascular disease Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors:

- in combination with the maximum tolerated dose of a statin with or without other lipidlowering therapies or,
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statinintolerant, or for whom a statin is contraindicated

For study results with respect to effects on LDL-C, cardiovascular events and populations studied see section 5.1.

a) Erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

a1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung (außer Alirocumab) ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der LDL-Apherese:

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a), a1), a2), a3), b), b1), b2), b3): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2009 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: Aufhebung des Therapiehinweises zu Ezetimib vom 22. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 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 6. Dezember 2018 (BAnz AT 01.02.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage IV wird der Therapiehinweis zu „Ezetimib (z.B. Ezetrol®, Inergy®)“ in der Fassung des Beschlusses vom 17. Dezember 2009 (BAnz. Nr.45 (S.1090) aufgehoben

IQWiG, 2019 [12].

Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83; Version 2.0

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2)

zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Vorgeschichte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien, 7 für Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin) und 1 für Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff), die den Ein-schlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen. Für Fragestellung 1 wurde durch die Informationsbeschaffung keine zusätzliche Evidenz im Vergleich zur aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Zhan et al. 2018 identifiziert. Des Weiteren wurden 3 laufende Studien identifiziert, die relevant für Fragestellung 1 sind. Die letzte Suche fand am 04.02.2019 statt.

Die Studie HIJ-PROPER wurde, anders als geplant, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Auswirkungen der unterschiedlichen LDL-C-Zielwertstrategien zwischen den Behandlungsgruppen auf die Ergebnisse der Studie nicht abgeschätzt werden

können und somit unklar ist, inwiefern beobachtete Effekte auf Ezetimib zurückzuführen sind. Deshalb wurden alle weiteren durch die Informationsbeschaffung eingeschlossenen Studien daraufhin überprüft, ob sie in der Lage sind, die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen.

Die Bewertung der Fragestellung 1 erfolgt letztlich nur auf Basis der Studie IMPROVE-IT. Die Bewertung der Fragestellung 2 erfolgt auf Basis der Studie COMBO II.

Ergebnisse zu Fragestellung 1

Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden

Aufgrund der Studiengröße und der jeweils nur mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit kann keine der weiteren 6 identifizierten Studien das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT infrage stellen oder die Aussagesicherheit erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht in der Nutzenbewertung betrachtet.

Studiencharakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

Die Studie IMPROVE-IT ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib in Kombination mit Simvastatin mit einer Behandlung mit Simvastatin und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung wegen eines ACS (instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung) hospitalisiert wurden. Die LDL-C-Werte von Patientinnen und Patienten, die vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis noch keine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten zwischen 50 und 125 mg/dl liegen. Patientinnen und Patienten, die vor dem ACS-Ereignis schon eine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten LDL-C-Werte zwischen 50 und 100 mg/dl aufweisen.

Insgesamt wurden 9067 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib/Simvastatin-Arm und 9077 in den Simvastatin + Placeboarm der Studie randomisiert. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte gemäß den Fachinformationen. Eine lipidsenkende Vorbehandlung war in der Studie IMPROVE-IT grundsätzlich erlaubt, deren Stärke zur LDL-C-Senkung vor der Hospitalisierung die von 40 mg/Tag Simvastatin jedoch nicht überschreiten durfte.

Der primäre Endpunkt der Studie IMPROVE-IT war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention oder koronararterieller Bypassoperation mindestens 30 Tage nach der Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Mortalität und Nebenwirkungen.

Die Studiendauer sollte mindestens 2,5 Jahre betragen, vorausgesetzt es war zu diesem Zeitpunkt ein Ereignis des primären Endpunkts bei mindestens 5250 Patientinnen und Patienten eingetreten. Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer betrug 6 Jahre. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 4,4 Jahren.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMPROVE-IT als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) aufgrund hoher und zwischen den Behandlungsgruppen zeitlich differenzieller

Abbruchraten als hoch bewertet. Für die Ergebnisse aller weiteren relevanten Endpunkte wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für den Endpunkt MACE maximal Anhaltspunkte, für alle weiteren relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der zur Bewertung herangezogene kombinierte Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod (definiert als KHK-Tod, Tod durch atherosklerotische vaskuläre Erkrankung oder Tod durch andere, nicht atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen), nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses für 1 der 3 Einzelkomponenten. Für den Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Dieser zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Effektschätzung beträgt HR = 1,00 mit dem 95 %-Konfidenzintervall [0,89; 1,13]. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib / Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse zeigt sich in der Studie IMPROVE-IT jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für den kombinierten Endpunkt MACE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Dies zeigt sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse zu Fragestellung 2

Studiencharakteristika

Die Studie COMBO II ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib und Alirocumab, jeweils in Kombination mit einem Statin, verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko (KHK oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit mindestens 2 weiteren Risikofaktoren), deren LDL-C-Werte mit einer bestehenden Statin-therapie nicht ausreichend kontrolliert waren (≥ 70 mg/dl).

Insgesamt wurden 241 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib-Arm und 479 in den Alirocumab-Arm im Verhältnis 1:2 randomisiert.

Die Dosierung von Ezetimib und Alirocumab entsprach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der finalen Analyse nach 104 Wochen Behandlungsdauer.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen im Vergleich zur LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn. Patientenrelevante Endpunkte wurden hauptsächlich anhand der Auswertungen zu UEs erhoben.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Alirocumab ist nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer maximalen bzw. maximal tolerierten Statin-Vortherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Eine zulassungskonforme Behandlung mit Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse setzt eine KHK oder ein ACS in der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten voraus.

In der Studie COMBO II ist jedoch für mindestens 40 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation nicht nachgewiesen, dass sie mit einer für sie maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt waren. Für die Gesamtpopulation der Studie COMBO II ist daher kein zulassungskonformer Einsatz von Alirocumab gewährleistet. Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 wurden jedoch Auswertungen zu einer Teilpopulation herangezogen, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde (Maximale-Statintherapie[mST]-Population). In der mST-Population hatten zudem über 90% der Patientinnen und Patienten eine KHK, sodass auch ein zulassungskonformer Einsatz von Ezetimib gewährleistet war. Daher wurden beim Hersteller Sanofi-Aventis die für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 angefertigten Auswertungen zu der oben beschriebenen Teilpopulation angefordert, da diese eine hinreichende Annäherung an die relevante Population für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich somit auf die mST-Population als relevante Teilpopulation der Studie COMBO II. Diese umfasst 140 Patientinnen und Patienten im Ezetimib-Arm und 262 im Alirocumab-Arm. Alle nachfolgend dargestellten Daten beziehen sich auf die mST-Population.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMBO II als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ebenfalls als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für alle relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der kombinierte Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden die Einzel-komponenten separat zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Komponente KHK-bedingter Tod wird allerdings nicht separat bewertet, da der Endpunkt Gesamtmortalität Todesfälle jeglicher Ursache abbildet und daher ein umfassenderes Bild bietet als die Mortalität aufgrund spezifischer Ursachen.

Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Auch für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie, Rhabdomyolyse, allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für keinen der relevanten Endpunkte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin gegenüber Alirocumab + Statin. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist die Datenlage zudem unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall so unpräzise ist, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Fazit

Für **Fragestellung 1** ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE. Dieser Vorteil zeigte sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die 2 Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die 3. Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei hier die Punktschätzung (Hazard Ratio) auf dem Nulleffekt lag. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergab sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in

Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Für **Fragestellung 2** ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Insbesondere für die Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen sowie für den Endpunkt Gesamtmortalität war die Datenlage dabei unzureichend.

G-BA, 2015 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 27. November 2015 – Lomitapid.

Anwendungsgebiet

Lomitapid (Lojuxta®) wird angewendet begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a)

- a1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten
- a2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind mit oder ohne gleichzeitige LDL-Apheresebehandlung

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lomitapid für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind mit oder ohne gleichzeitige LDL-Apheresebehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.
- a2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung.

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

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Adams, S. P. et al., 2020 [1].

Pitavastatin for lowering lipids.

Fragestellung

To quantify the effects of various doses of pitavastatin on the surrogate markers: blood LDL cholesterol, total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides in participants with and without cardiovascular disease.

Methodik

Population:

- Participants may be of any age, with and without cardiovascular disease. They could have normal lipid parameters or any type of hyperlipidaemia or dyslipidaemia.

Intervention:

- Pitavastatin

Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- LDL cholesterol, Total cholesterol, HDL cholesterol, Triglycerides, Withdrawals due to adverse effects (WDAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to March 2019: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Issue 2, 2019), MEDLINE (from 1946), Embase (from 1974), the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, and ClinicalTrials.gov. We also contacted authors of relevant papers regarding further published and unpublished work.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-seven studies (five RCTs and 42 before-and-after studies) evaluated the dose-related efficacy of pitavastatin in 5436 participants.

Charakteristika der Population:

- The participants were of any age with and without cardiovascular disease, and pitavastatin effects were studied within a treatment period of three to 12 weeks.

Qualität der Studien:

- However, the lipid parameter outcomes are probably relatively resistant to bias. If anything, a high risk of bias would lead to an overestimate of the lipidlowering effects rather than an underestimate. However, because of the objectivity of the measurement of the lipid parameters, we think that the lipid measures effects are reasonably accurate.

This view is strengthened by the fact that we could not show evidence of funding bias. Comparing Kowa-funded trials with non-Kowafunded trials showed no differences. Furthermore, review of funnel plots did not suggest any publication bias.

- Siehe auch Ergebnisteil

Studienergebnisse:

- Log dose-response data over doses of 1 mg to 16 mg revealed strong linear dose-related effects on blood total cholesterol and LDL cholesterol and triglycerides. There was no dose-related effect of pitavastatin on blood HDL cholesterol, which was increased by 4% on average by pitavastatin. Pitavastatin 1 mg/day to 16 mg/day reduced LDL cholesterol by 33.3% to 54.7%, total cholesterol by 23.3% to 39.0% and triglycerides by 13.0% to 28.1%. For every two-fold dose increase, there was a 5.35% (95% CI 3.32 to 7.38) decrease in blood LDL cholesterol, a 3.93% (95% CI 2.35 to 5.50) decrease in blood total cholesterol and a 3.76% (95% CI 1.03 to 6.48) decrease in blood triglycerides. The certainty of evidence for these effects was judged to be high.
- When compared to other statins for its effect to reduce LDL cholesterol, pitavastatin is about 6-fold more potent than atorvastatin, 1.7-fold more potent than rosuvastatin, 77-fold more potent than fluvastatin and 3.3-fold less potent than cerivastatin.
- For the placebo group, there were no participants who withdrew due to an adverse effect per 109 subjects and for all doses of pitavastatin, there were three participants who withdrew due to an adverse effect per 262 subjects.

Subgruppe:

- Familial versus non-familial hypercholesterolaemia participant data were available for a sensitivity analysis of the pitavastatin doses of 1 mg/day, 2 mg/day and 4 mg/day. These data were analysed separately for LDL cholesterol-lowering efficacy.
- There was no difference in the efficacy of pitavastatin between familial versus non-familial hypercholesterolaemia participants.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Pitavastatin lowers blood total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride in a dose-dependent linear fashion. Based on the effect on LDL cholesterol, pitavastatin is about 6-fold more potent than atorvastatin, 1.7-fold more potent than rosuvastatin, 77-fold more potent than fluvastatin and 3.3-fold less potent than cerivastatin. There were not enough data to determine risk of withdrawal due to adverse effects due to pitavastatin.

Kommentare zum Review

- Unklar Anteil homozygote Form.

Adams, S. P. et al., 2020 [3].

Cerivastatin for lowering lipids.

Fragestellung

To quantify the effects of various doses of cerivastatin on the surrogate markers: LDL cholesterol, total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides in children and adults with and without cardiovascular disease.

The aim of this review is to examine the pharmacology of cerivastatin by characterizing the dose-related effect and variability of the effect of cerivastatin on surrogate markers.

Methodik

Population:

- Participants could be of any age, with and without cardiovascular disease. They could have normal lipid parameters or any type of hyperlipidaemia or dyslipidaemia. We included participants with various comorbid conditions, including type 2 diabetes mellitus, hypertension, metabolic syndrome, chronic renal failure or cardiovascular disease.

Intervention:

- Cerivastatin

Komparator:

- Placebo, aktive Kontrolle (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- LDL cholesterol
- Total cholesterol
- HDL cholesterol
- Triglycerides
- End-of-treatment variability (standard deviation (SD)) and coefficient of variation of LDL cholesterol measurements for each dose of cerivastatin
- Withdrawals due to adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- up to March 2019: CENTRAL (2019, Issue 3), Ovid MEDLINE, Ovid Embase, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fifty trials (19 RCTs and 31 before-and-after studies) evaluated the dose-related efficacy of cerivastatin in 12,877 participants who had their LDL cholesterol measured.

Charakteristika der Population:

- The participants were of any age with and without cardiovascular disease and the trials studied cerivastatin effects within a treatment period of three to 12 weeks.

Qualität der Studien:

- Siehe Ergnisteil

Studienergebnisse:

- Cerivastatin 0.025 mg/day to 0.8 mg/day caused LDL cholesterol decreases of 11.0% to 40.8%, total cholesterol decreases of 8.0% to 28.8% and triglyceride decreases of 9.0%

to 21.4%. We judged the certainty of evidence for these effects to be high. Log dose-response data over doses of 2.5 mg to 80 mg revealed strong linear dose-related effects on LDL cholesterol, total cholesterol and triglycerides.

- When compared to fluvastatin, atorvastatin and rosuvastatin, cerivastatin was about 250-fold more potent than fluvastatin, 20-fold more potent than atorvastatin and 5.5-fold more potent than rosuvastatin at reducing LDL cholesterol; 233-fold more potent than fluvastatin, 18-fold more potent than atorvastatin and six-fold more potent than rosuvastatin at reducing total cholesterol; and 125-fold more potent than fluvastatin, 11-fold more potent than atorvastatin and 13-fold more potent than rosuvastatin at reducing triglycerides.
- There was no dose-related effect of cerivastatin on HDL cholesterol, but overall cerivastatin increased HDL cholesterol by 5%.
- There was a high risk of bias for the outcome withdrawals due to adverse effects, but a low risk of bias for the lipid measurements. Withdrawals due to adverse effects were not different between cerivastatin and placebo in 11 of 19 of these short-term trials (risk ratio 1.09, 95% confidence interval 0.68 to 1.74).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The LDL cholesterol, total cholesterol, and triglyceride lowering effect of cerivastatin was linearly dependent on dose. Cerivastatin log dose-response data were linear over the commonly prescribed dose range. Based on an informal comparison with fluvastatin, atorvastatin and rosuvastatin, cerivastatin was about 250-fold more potent than fluvastatin, 20-fold more potent than atorvastatin and 5.5-fold more potent than rosuvastatin in reducing LDL cholesterol, and 233-fold greater potency than fluvastatin, 18-fold greater potency than atorvastatin and six-fold greater potency than rosuvastatin at reducing total cholesterol. This review did not provide a good estimate of the incidence of harms associated with cerivastatin because of the short duration of the trials and the lack of reporting of adverse effects in 42% of the RCTs.

Kommentare zum Review

- Unklar Anteil homozygote Form.

Adams, S. P. et al., 2018 [2].

Fluvastatin for lowering lipids.

Fragestellung

To quantify the effects of various doses of fluvastatin on the surrogate markers: blood total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and HDL cholesterol in people with and without evidence of cardiovascular disease.

Methodik

Population:

- Participants could be of any age, with and without evidence of cardiovascular disease. They could have normal lipid parameters or any type of hyperlipidaemia or dyslipidaemia.

Intervention:

- Fluvastatin

Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- LDL cholesterol, Total cholesterol, HDL cholesterol, Triglycerides, Withdrawals due to adverse effects (WDAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to February 2017: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2017, Issue 1), MEDLINE (1946 to February Week 2 2017), MEDLINE In-Process, MEDLINE Epub Ahead of Print, Embase (1974 to February Week 2 2017), the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, CDSR, DARE, Epistemonikos and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- One-hundred and forty-five trials (36 placebo controlled and 109 before and after) evaluated the dose-related efficacy of fluvastatin in 18,846 participants

Charakteristika der Population:

- The participants were of any age with and without evidence of cardiovascular disease, and fluvastatin effects were studied within a treatment period of three to 12 weeks.

Qualität der Studien:

- However, the lipid parameter outcomes are probably relatively resistant to bias. If anything, a high risk of bias would lead to an overestimate of the lipid-lowering effects rather than an underestimate. However, because of the objectivity of the lipid measurements we think that the estimates of effects are reasonably accurate. This view is strengthened by the fact that the two different trial designs, placebo-controlled RCTs and before and after design produced similar results. Furthermore, we could not show evidence of funding bias. Comparing Novartis-funded trials where an overestimate of the effect might be expected and non-Novartis-funded trials where a bias towards underestimating the effect of fluvastatin may be expected did not show any difference in the effect of fluvastatin on lipid parameters. Furthermore, review of funnel plots did not suggest evidence of publication bias.
- Low risk of bias is not true for the harm outcome, withdrawals due to adverse effects (WDAE). This was reported in 16 (44.4%) of the 36 placebo-controlled trials. There is therefore a high risk of selective reporting bias for this outcome and this combined with the high risk of other biases means that we cannot be confident that not finding a significant increase in WDAEs is correct.
- Siehe auch Ergebnisteil

Studienergebnisse:

- Log dose-response data over doses of 2.5 mg to 80 mg revealed strong linear dose-related effects on blood total cholesterol and LDL cholesterol and a weak linear dose-related effect on blood triglycerides. There was no dose-related effect of fluvastatin on blood HDL cholesterol. Fluvastatin 10 mg/day to 80 mg/day reduced LDL cholesterol by 15% to 33%, total cholesterol by 11% to 25% and triglycerides by 3% to 17.5%. For every two-fold dose increase there was a 6.0% (95% CI 5.4 to 6.6) decrease in blood LDL cholesterol, a 4.2% (95% CI 3.7 to 4.8) decrease in blood total cholesterol and a 4.2% (95% CI 2.0 to 6.3) decrease in blood triglycerides. The quality of evidence for these effects was judged to be high.
- When compared to atorvastatin and rosuvastatin, fluvastatin was about 12-fold less potent than atorvastatin and 46-fold less potent than rosuvastatin at reducing LDL cholesterol.
- Very low quality of evidence showed no difference in WDAEs between fluvastatin and placebo in 16 of 36 of these short-term trials (risk ratio 1.52 (95% CI 0.94 to 2.45)).

Subgruppe:

- Familial versus non-familial hypercholesterolaemia participant data were available for the fluvastatin doses 5 mg/day, 20 mg/day, 30 mg/day and 40 mg/day. These data were analysed separately for LDL cholesterol-lowering efficacy. The percentage reduction in familial patients was less than non-familial for all doses except 40 mg/day. These findings of a lesser effect in familial hypercholesterolaemic participants is consistent with what was found for atorvastatin (Adams 2015): atorvastatin 10 mg/day -34.7 (95% CI -36.6 to -32.8) versus -36.3 (95% CI -36.7 to -35.8) $P = 0.12$ and 20 mg/day -38.0 (95% CI -39.8 to -36.2) versus -43.6 (95% CI -44.4 to -42.8) $P < 0.00001$

Anmerkung/Fazit der Autoren

Fluvastatin lowers blood total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride in a dose-dependent linear fashion. Based on the effect on LDL cholesterol, fluvastatin is 12-fold less potent than atorvastatin and 46-fold less potent than rosuvastatin. This review did not provide a good estimate of the incidence of harms associated with fluvastatin because of the short duration of the trials and the lack of reporting of adverse effects in 56% of the placebo-controlled trials.

Kommentare zum Review

- Unklar Anteil homozygote Form.

3.3 Systematische Reviews

Awad, K. et al., 2018 [4].

Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

a systematic review and meta-analysis to assess this effect based on the available randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

- patients with primary hypercholesterolemia

Intervention:

- Ezetimibe

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- changes in plasma Lp(a) concentrations

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and SCOPUS databases from inception until 28 February 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool to assess the risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs with 2337 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Demographic characteristics of the included studies

Study, country	Design [duration (wk)]	Population	Groups of interest	Age, y	Weight, kg	Sex, m/f	LDL-C ^a	Lp(a) ^a
Ballantyne et al. [46]; USA	RAN, DB, PC, PG (12)	Aged ≥ 18 y with PH [LDL-C 145–250 mg/dL (3.75–6.5 mmol/L); TG ≤ 350 mg/dL (3.95 mmol/L)]	EZE 10 mg (n = 65)	56.7 (11.7) ^b	NA	29/36	175.2 (2.7) ^c	NA
			PL (n = 60)	56.9 (12.1) ^b	NA	29/31	177.9 (2.7) ^c	NA
Davidson et al. [47]; USA	RAN, DB, PC, PG (12)	Aged ≥ 18 y with PH [LDL-C 145–250 mg/dL (3.75–6.5 mmol/L); TG ≤ 350 mg/dL (3.95 mmol/L)]	EZE 10 mg (n = 61)	60.3 (35–84) ^d	NA	24/37	181.3 (23.0) ^b	34.7 ^e
			PL (n = 70)	58.8 (25–84) ^d	NA	31/39	177.4 (21.7) ^b	30.1 ^e
Dujovne et al. [48]; USA	RAN, DB, PC, PG (12)	Aged ≥ 18 y with PH [LDL-C 130–250 mg/dL [3.36–6.5 mmol/L]; TG ≤ 350 mg/dL [3.95 mmol/L]]	EZE 10 mg (n = 666)	57.9 (18–85) ^d	82.6 (45.5–158) ^d	332/334	167.8 ^e	33.5 ^e
			PL (n = 226)	58.1 (30–85) ^d	82.1 (43.2–146.3) ^d	102/124	168.0 ^e	27.5 ^e
Goldberg et al. [49]; USA	RAN, DB, PC, PG (12)	Aged ≥ 18 y with PH [LDL-C 145–250 mg/dL (3.75–6.5 mmol/L); TG ≤ 350 mg/dL (3.95 mmol/L)]	EZE 10 mg (n = 92)	NA	NA	35/57	176 (26) ^b	35 (30) ^b
			PL (n = 93)	NA	NA	38/55	174 (28) ^b	37 (38) ^b
Kerzner et al. [50]; USA	RAN, DB, PC, PG (12)	Aged ≥ 18 y with PH [LDL-C 145–250 mg/dL [3.75–6.5 mmol/L]; TG ≤ 350 mg/dL [3.95 mmol/L]]	EZE 10 mg (n = 72)	55 (11) ^b	NA	31/41	177.9 (2.3) ^c	35 (4) ^e
			PL (n = 64)	58 (12) ^b	NA	24/40	177.9 (2.7) ^c	34 (4) ^e
Knopp et al. [51]; USA	RAN, DB, PC, PG (12)	Aged ≥ 18 y with PH [LDL-C 130–250 mg/dL (3.36–6.5 mmol/L); TG ≤ 350 mg/dL (3.95 mmol/L)]	EZE 10 mg (n = 622)	58.3 (20–86) ^d	83.3 (44.5–170.4) ^d	302/320	165.1 ^e	30.8 ^e
			PL (n = 205)	57.6 (24–79) ^d	84.0 (48.2–145.4) ^d	95/110	164.3 ^e	33.6 ^e
Melani et al. [52]; USA	RAN, DB, PC, PG (12)	Aged ≥ 18 y with PH [LDL-C 145–250 mg/dL (3.75–6.5 mmol/L); TG ≤ 350 mg/dL (3.95 mmol/L)]	EZE 10 mg (n = 64)	52.0 (26–75) ^d	NA	23/41	177.9 (23.2) ^b	30.8 ^e
			PL (n = 65)	53.4 (32–76) ^d	NA	31/34	177.9 (19.3) ^b	33.6 ^e

DB double-blind, EZE ezetimibe, f females, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol, Lp(a) lipoprotein(a), m males, NA not available, PC placebo-controlled, PG parallel group, PH primary hypercholesterolemia, PL placebo, RAN randomized, TG triglycerides, wk week(s), y year
^aLDL-C and Lp(a) are presented in mg/dL

^bData are presented as mean (standard deviation)

^cData are presented as mean (standard error)

^dData are presented as mean (range)

^eData are presented as mean only

Qualität der Studien:

- According to the Cochrane Collaboration tool, the quality of included RCTs ranged from moderate to high.

Studienergebnisse:

- Overall pooled analysis suggested that ezetimibe 10 mg significantly reduced plasma Lp(a) concentrations in patients with primary hypercholesterolemia by -7.06% (95% CI -11.95 to -2.18; p = 0.005) compared with placebo. No significant heterogeneity was observed (v2 = 5.34; p = 0.5).
- Excluding one study from the analysis resulted in insignificant differences between the two groups (p = 0.2). Meta-regression did not find a significant association between the mean percentage changes in Lp(a) and other potential moderator variables, which included the mean percentage changes of LDL-C concentrations (p = 0.06) and baseline Lp(a) mean values (p = 0.46).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Ezetimibe monotherapy 10 mg/day showed a small (7.06%) but statistically significant reduction in the plasma levels of Lp(a) in patients with primary hypercholesterolemia. According to current literature, this magnitude of reduction seems to have no clinical relevance. However, further studies are warranted to clarify the mechanism mediating this effect of ezetimibe and to investigate its efficacy in combination with other drugs that have shown promise in lowering Lp(a) levels.

Kommentare zum Review

- Unklar Anteil homozygote Form.

Sahebkar, A. et al., 2018 [15].

Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to assess the effect of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations.

Methodik

Population:

- subjects with primary hypercholesterolemia and severe hypercholesterolemia

Intervention/Komparator:

- Ezetimibe vs. placebo (or ezetimibe plus a statin vs. statin alone)

Endpunkte:

- plasma/serum concentrations of Lp(a)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed-Medline, SCOPUS, Web of Science and Google Scholar databases from inception to February 26, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 clinical trials comprising a total of 5188 subjects, including 3020 and 2168 participants in the ezetimibe therapy and control arms (individuals of the cross-over trials were considered in treatment and control groups), respectively.

Charakteristika der Population:

Author	Study design	Target Population	Treatment duration	n	Study groups	Age, years	Female (n, %)	Baseline BMI, (kg/m ²)	Baseline Total cholesterol (mg/dl)	Baseline LDL cholesterol (mg/dl)	Baseline HDL cholesterol (mg/dl)	Baseline Triglycerides (mg/dl)	Baseline lipoprotein(a) (mg/dl)
Ballantyne <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Primary hypercholesterolemia	12 weeks	60 65 248 255	Placebo Ezetimibe 10 mg/day Atorvastatin 10-80 mg/day Ezetimibe 10 mg/day + atorvastatin 10-80 mg/day	56.9 ± 12.1 56.7 ± 11.7 57.8 ± 11.7 58.7 ± 11.4	31 (52) 36 (55) 153 (62) 148 (58)	ND ND ND ND	261.8 ± 27.1 259.1 ± 28.2 268.8 ± 23.6 267.2 ± 23.9	177.9 ± 20.9 175.2 ± 21.7 179.8 ± 23.6 179.8 ± 23.9	50.3 ± 11.6 50.7 ± 12.0 53.8 ± 12.5 50.7 ± 12.7	141.7* 141.7* 150.6* 168.3*	ND ND ND ND
Davidson <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Primary hypercholesterolemia	12 weeks	70 61 263 274	Placebo Ezetimibe 10 mg/day Simvastatin 10-80 mg/day Ezetimibe 10 mg/day + simvastatin 10-80 mg/day	58.8 (25-84)** 60.3 (35-84)** 56.4 (25-87)** 57.6 (27-83)**	39 (56) 37 (61) 153 (58) 148 (54)	ND ND ND ND	ND ND ND ND	177.4 ± 21.7 181.3 ± 23.0 178.5 ± 20.0 176.3 ± 19.9	52.3 ± 12.1 51.0 ± 11.5 51.0 ± 10.9 50.4 ± 12.2	170.9 ± 68.5 190.3 ± 68.2 168.7 ± 59.8 178.8 ± 65.1	30.1' 34.7' 33.0' 30.8'
Dujovne <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Primary hypercholesterolemia	12 weeks	226 666	Placebo Ezetimibe 10 mg/day	58.1 (30-85)** 57.9 (18-85)**	124 (55) 334 (50)	28.4 (19.4-49.5)** 28.6 (17.5-47)**	254.5' 252.8'	168.0' 167.8'	52.2' 52.1'	174.8' 169.0'	27.5' 33.5'
Geiss <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over	Severe hypercholesterolemia	5 weeks	20 20 20	Overall Placebo Ezetimibe 10 mg/day	56 ± 9	10 (50)	27.5 ± 4.0	394.4'	317.5'	46.4'	158.5'	ND 32 ± 20 33 ± 27
Goldberg <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Primary hypercholesterolemia	12 weeks	93 92 349 353	Placebo Ezetimibe 10 mg/day Simvastatin 10-80 mg/day Ezetimibe 10 mg/day + simvastatin 10-80 mg/day	ND ND ND ND	55 (59) 57 (62) 177 (51) 184 (52)	ND ND ND ND	258 ± 32 262 ± 30 259 ± 30 260 ± 30	174 ± 28 176 ± 26 175 ± 25 175 ± 27	50 ± 12 51 ± 13 49 ± 12 51 ± 13	162 ± 83' 163 ± 104' 167 ± 89' 169 ± 93'	37 ± 38 35 ± 30 29 ± 27 31 ± 31
Kerzner <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Primary hypercholesterolemia	12 weeks	64 72 220 192	Placebo Ezetimibe 10 mg/day Lovastatin 10-40 mg/day Ezetimibe 10 mg/day + lovastatin 10-40 mg/day	58 ± 12 55 ± 11 56 ± 12 57 ± 11	40 (63) 41 (57) 132 (60) 106 (55)	ND ND ND ND	266 ± 24 264 ± 25 265 ± 29 262 ± 27	178 ± 24 178 ± 16 178 ± 14 176 ± 13	54 ± 16 51 ± 8 51 ± 14 50 ± 13	168 ± 64 170 ± 59 178 ± 59 172 ± 55	34 ± 32 35 ± 33 35 ± 29 35 ± 27
Knopp <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Primary hypercholesterolemia	12 weeks	205 622	Placebo Ezetimibe 10 mg/day	57.6 (24-79)** 58.3 (20-86)**	110 (54) 320 (51)	29.6 (19.4-45.7)** 29.1 (17.8-49.6)**	248.6' 249.0'	164.3' 165.1'	51.0' 52.2'	170.9' 163.0'	33.6' 30.8'
Melani <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Primary hypercholesterolemia	12 weeks	65 64 205 204	Placebo Ezetimibe 10 mg/day Pravastatin 10-40 mg/day Ezetimibe 10 mg/day + pravastatin 10-40 mg/day	53.4 (32-76)** 52.0 (26-75)** 55.1 (23-84)** 56.9 (20-86)**	34 (52) 41 (64) 104 (51) 121 (59)	ND ND ND ND	ND ND ND ND	177.9 ± 19.3 177.9 ± 23.2 177.9 ± 23.2 177.9 ± 19.3	50.3 ± 11.6 50.3 ± 11.6 50.3 ± 11.6 50.3 ± 11.6	159.4 ± 62.0 177.1 ± 62.0 177.1 ± 62.0 177.1 ± 62.0	33.6' 30.8' 30.8' 30.8'
Moutzouri <i>et al.</i> ⁴³	Randomized, open-label, controlled	Primary hypercholesterolemia	12 weeks	30 30	Simvastatin 40 mg/day Ezetimibe 10 mg/day + simvastatin 40 mg/day	56.9 ± 13 56.9 ± 11	14 (46) 18 (60)	29 ± 5 29 ± 5	260 ± 45 271 ± 35	174 ± 41 179 ± 26	60 ± 12 61 ± 14	112 (58-129)‡ 119 (67-142)‡	7.5 (2.3-21.3)‡ 4.7 (2.4-54.1)‡
Saugos <i>et al.</i> ⁴³	Open-label, controlled	Primary hypercholesterolemia	8 weeks	50 50	Ezetimibe 10 mg/day Rosuvastatin 10 mg/day	48.1 ± 19.5 54.6 ± 14.6	27 (54) 31 (62)	24.5 ± 7.9 25.8 ± 4.2	263 ± 34 297 ± 50	170 ± 30 208 ± 42	61 ± 15 58 ± 11	141 ± 44 141 ± 53	4.2 (2.0-6.1)‡ 4.0 (2.0-7.4)‡

Qualität der Studien:

- Several studies showed low risk of bias regarding random sequence generation, only one trial had high risk of bias for this parameter⁴⁸. Most of the included studies had a lack of information about the allocation concealment, and a high risk of bias was found in one trial. Several studies presented insufficient information on the blinding process of the participants, study personnel and the outcome assessors, and two trials showed high risk of bias. Almost all of the assessed studies showed that there was a low risk of bias for incomplete outcome data, only one trial exhibited limited information⁴¹. Finally, all selected studies presented low risk of bias regarding selective outcome reporting.

Studienergebnisse:

- Ezetimibe therapy had no effect on altering plasma Lp(a) concentrations (WMD: -2.59%, 95% CI: -8.26, 3.08, p = 0.370; I² = 88.71%, p(Q) < 0.001). In the subgroup analysis, no

significant alteration in plasma Lp(a) levels was observed either in trials assessing the impact of monotherapy with ezetimibe versus placebo (WMD: -4.64%, 95% CI: -11.53, 2.25, $p = 0.187$; $I^2 = 65.38\%$, $p(Q) = 0.005$) or in trials evaluating the impact of adding ezetimibe to a statin versus statin therapy alone (WMD: -1.04%, 95% CI: -6.34, 4.26, $p = 0.700$; $I^2 = 58.51\%$, $p(Q) = 0.025$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis has a number of limitations. Firstly, effects of ezetimibe therapy on Lp(a) were not the primary aim of the clinical trials and the studies were not powered for this. Secondly, there were only 10 trials available to be analysed giving a modest though robust number of subjects to undertake the analysis. Thirdly, the longest duration of the trials exploring the Lp(a)-lowering effect of ezetimibe was 12 weeks, which might be too short to allow a greater impact on plasma Lp(a) levels. Finally, given the skewed distribution of Lp(a) values in the population, further clarification would benefit from pooled analyses of individual patient data.

Kommentare zum Review

- Unklar Anteil homozygote Form

Luirink IK et al., 2019 [13].

Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review.

Fragestellung

We aimed to establish the current level of evidence with respect to efficacy and safety of lipoprotein apheresis (LA) treatment in children with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).

Methodik

Population:

- children (<19 years of age) with HoFH
- diagnosis criteria: (1) genetic confirmation of two mutant alleles at the LDLR, apolipoprotein B, proprotein convertase subtilisin/kexin 9, or LDLR adapter protein 1 gene locus or (2) an untreated LDL-C ≥ 13 mmol/L (500 mg/dL) or treated LDL-C ≥ 8 mmol/L (300 mg/dL) together with either a) cutaneous or tendon xanthoma before the age of 10 years or b) untreated elevated LDL-C consistent with heterozygous FH in both parents.

Intervention:

- lipoprotein apheresis

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- cholesterol levels, xanthoma, cardiovascular events (eg, myocardial infarction, stroke), revascularization procedure (coronary artery bypass graft, percutaneous transluminal

coronary angioplasty), or surrogate outcome markers for CVD, such as abnormalities in carotid intima-media thickness (c-IMT) assessed by ultrasound, echocardiography, and CT.

- Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase Classic and Embase
- Up to March 9 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- K.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 76 studies (45 case series and 31 case reports.)

Charakteristika der Studien/Population

- In total, 209 children undergoing some form of LA were described.
- Mean age of diagnosis of HoFH was 5.6 years (range: 0–18 years) and mean age of starting LA was 9.3 years (range: 2–18 years). In 14 patients, the age at LA onset was not mentioned.
- number of patients per study varied from 1 to 29.
- Follow-up time ranged from 1 LA session only to over 20 years of LA treatment.
- Of the 209 patients described, 126 (60%) received some form of selective LA, 25 (12%) semiselective LA, and 37 (18%) nonselective LA; in 21 (10%) patients, different treatment modalities were used in the same study.
- Frequency of treatment ranged from 1 per week to 1 per month with the most used frequency being once every 2 weeks. In 11 patients multiple frequencies were used within one study and within one patient.
- Vascular access was mentioned in 129 of the 209 patients, of whom 74 (59%) received LA over peripheral veins, 42 (33%) over an AV-shunt, and 9 (7%) over a central venous line; 1 (1%) patient started on peripheral veins and ended with a shunt.
- Median age at first LA was 9 years for children treated over peripheral veins and 8 years for children treated with a shunt.
- One treatment session had a median duration of 3 hours for children without a shunt and 1.5 hours for children with a shunt.

Qualität der Studien:

- Eingeschlossene Studien = Fallserien und Fallberichte

Studienergebnisse:

Lipids:

- Of the 76 articles, 40 described the reduction per LA session of total cholesterol, 43 of LDL-C and 33 of HDL-C.
 - In the group of patients receiving semiselective LA, the mean reduction per session of total cholesterol was 64.8% (n= 16, range 63%–71%), of LDL-C 67.2% (n= 23, range 45%–77%), and of HDL-C 38.3% (n =15, range 34%–46%).

- In patients receiving a nonselective LA, a mean reduction of 58.7% for TC (n=18, range 31–79%), 63.3% for LDL-C (n=14, range 49–82%), and 48.7% for HDL-C (n=17, range 21–75%) per session was found.
- For the group receiving selective LA, these figures were 65.4% (n=52, range 42–81%), 71.6% (n=87, range 41–89%), and 23.3% (n=49, range 0–60%), for total cholesterol, LDL-C, and HDL-C, respectively
- In 3 studies, both selective LA and nonselective LA were compared within patients, and lipid results were described separately for the different treatment modalities. Reductions per session by selective and nonselective LA were 69% and 67% for total cholesterol, 68% and 65% for LDL-C, and 32% and 61% for HDL-C, respectively

Xanthomas:

- 38 articles (50%) reported on xanthomas at baseline and at follow-up, in which a total of 104 patients were described:

Table 2 Effect of different lipoprotein apheresis modalities on xanthoma formation

	NC	P	R	D	Unknown	Total
Selective	8	1	21	15	6	51
Semiselective	-	-	10	10	-	20
Nonselective	-	-	9	7	2	18
2 or more	1	-	7	7	-	15
Total	9	1	47	39	8	N = 104

NC, not changed; P, progression; R, regression; D, disappearance.

Cardiovascular outcome surrogate parameters:

- In total, 26 studies covering 95 patients reported on either c-IMT, coronary artery stenosis or CHD, aortic stenosis, aortic atheroma and aortic valve stenosis, or a combination of these within one patient (Table 3):

Table 3 Cardiovascular surrogate parameter at the baseline and during lipoprotein apheresis

Parameter	Baseline abnormalities		Follow-up			
	No	Yes	NC	P	R	D
c-IMT	7	<i>6</i>	4/3	3/-	<i>-/2</i>	<i>-/1</i>
Coronary artery stenosis or CHD	25	<i>20</i>	20/14	5/3	<i>-/2</i>	<i>-/1*</i>
Aortic stenosis or aortic atheroma or aortic valve stenosis	27	<i>28</i>	17/15	10/12	<i>-/1</i>	<i>-/-</i>

NC, not changed; P, progression; R, regression; D, disappearance; c-IMT, carotid intima-media thickness; CHD, coronary heart disease.

Bold = No, italic = Yes.

*After an operation.

Cardiovascular events:

Thirty-six (47%) studies mentioned CVD events at baseline and during follow-up:

Table 4 Cardiovascular events until lipoprotein apheresis initiation and during lipoprotein apheresis treatment

Event	Patients with event at the baseline n = 21	Event during follow-up n = 10	Patients with no event at the baseline n = 102	Event during follow-up n = 14
Myocardial infarction	3	-	-	1
Angina	6	1	-	1
Significant aortic stenosis	4	-	-	-
Aortic regurgitation	2	1	-	-
Any surgical procedure for CVD	6	6	-	10
Died	-	2	-	2
Unclear	-	-	9	-

CVD, cardiovascular disease.

- A total of 14 (13.7%) first CVD events were noted after 3.2 to 12 years of LA therapy. Age at starting apheresis for this group ranged from 5.6 to 14.3 years.
- Of the 21 patients who already experienced a CVD event before starting apheresis, 10 (47.6%) had a second event during LA, after a follow-up of 4 months to almost 20 years.
- In patients on selective LA, CV event-free survival after 16.7 years was 18.1%, in patients with a previous CVD event before LA initiation and 75% in patients who had not experienced a CVD event before

Survival:

- 6 (2.9%) of the 209 patients died after 0.25, 0.83, 3.2, 4.5, 13.5, and 16 years of LA therapy.
- 4 were treated with selective LA, 1 with nonselective LA and 1 with both semiselective LA, and selective LA.
- 2 of the 6 patients who died, already experienced a CVD event before starting LA, 1 had a pre-existing aortic stenosis and died after 16 years of LA after aortic surgery and the other patient experienced an acute ischemic event of the heart with stent placement before starting LA and died after 3 months of pLA because of a second ischemic event. 1 patient died after aortic valve surgery and another after aortic stenosis surgery. 1 patient died after liver transplantation for his HoFH, and in one patient, the cause of death was unknown.

Safety:

- 35 (46%) of the 76 articles reported on side effects in a total of 115 patients.
- 11 (9.6%) of these patients received more than one mode of LA and side effects were not assigned to the specific LA mode.
- Of the 104 remaining patients, 40 (38.5%) experienced no side effect and 64 (61.5%) at least one side effect.
- Irrespective of the type of LA, biochemical abnormalities, mainly iron deficiency, were most frequent (18.3%), followed by vascular access problems and abdominal pain or nausea (each in 17.3% of patients). Other reported side effects were hypotension (15.4%), anaphylactic or allergic reaction (16.3%), and fatigue (4.8%).
- Abdominal pain or nausea, hypotension, and allergic reactions were only reported in patients treated with selective LA (in 20%, 16%, and 10% of patients) or treated with semiselective LA (25%, 33%, and 17%, respectively).
- in addition, two patients from 1 study were hospitalized because of port-related sepsis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is sufficient evidence that LA is a safe therapy that leads to a significant instant reduction of LDL-C in children with HoFH. LA also induces in most patients reduction of xanthoma. Modern selective modes of LA seem to be more effective in simultaneous removal of LDL-C and preservation of HDL-C than semiselective apheresis techniques such as cascade filtration. Physicians should take this into account when choosing for cascade filtration. The impact, however, on the main threat for these patients over time, that is, early onset of CVD, remains unclear, although there is some circumstantial evidence that LA might prevent CVD development, especially when it is initiated early in children with HoFH. With advanced lipidlowering therapy in combination with LA, prognosis andv outcome may change for the better. LA is an invasive therapy with an important impact on daily life for children. We therefore think that an international prospective cohort study with a follow-up into adulthood is mandatory to obtain more robust data on the impact of LDL apheresis on the progression of CVD in children with HoFH.

Kommentare zum Review

Evidenzbasis des Reviews umfasst ausschließlich Fallberichte und Fallserien.

3.4 Leitlinien

NICE, 2008 [14].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline 71

Published date: 27 August 2008; Last updated: 04 October 2019

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline gives recommendations to clinicians and others about diagnosis; identification strategies; drug, specific and general treatments; and assessment and monitoring of FH

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre LL-Gruppe
- Interessenkonflikte dargelegt;
- systematische Evidenzaufbereitung, eigene Checklisten zur Literaturbewertung
- informale Konsensusprozesse
- externes und internes Konsultationsverfahren
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- Verbindung zwischen Empfehlung und zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt (Evidenztabelle in Full guideline abgebildet)
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Update information

November 2020: Recommendations 1.3.2.8 to 1.3.2.10 were amended to direct readers to the 2019 UK Chief Medical Officers' physical activity guidelines, and the original recommendation 1.3.2.11 was removed as it is now covered by the changes made to recommendation 1.3.2.8. Footnotes were incorporated into the text to improve accessibility.

September 2019: Recommendation 1.1.1 was amended to be clearer about when to suspect familial hypercholesterolaemia.

December 2017: The definition of high-intensity statin was amended to: Statins are classified as high intensity if they produce average reductions in LDL-C greater than 40%.

November 2017: Evidence on case finding, diagnosis and statin monotherapy was reviewed. Some new recommendations were added and some recommendations were updated.

July 2016: Recommendations 1.3.1.4 to 1.3.1.9 replaced, adapted from NICE technology appraisal guidance 385.

Changes can be seen in the short version of the guidance at www.nice.org.uk/guidance/CG71

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum der ersten LL-Version: bis Ende 2007
- Syst. Recherche zum FH-Management im Rahmen der guideline surveillance /Update process: 09/2016

LoE

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

GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Empfehlungen zum Management

1.3.1 Drug treatment

Adults

- 1.3.1.1 When offering lipid-modifying drug therapy to adults with FH, healthcare professionals should inform the person that this treatment should be lifelong. [2008].
- 1.3.1.2 Offer a high-intensity statin with the lowest acquisition cost as the initial treatment for all adults with FH and aim for at least a 50% reduction in LDL-C concentration from the baseline measurement. [2017]
- 1.3.1.3 The dose of statin should be increased to the maximum licensed or tolerated dose to achieve a recommended reduction in LDL-C concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL-C concentration before treatment). [2008]
- 1.3.1.4 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary heterozygous-familial hypercholesterolaemia in adults in whom initial statin therapy is contraindicated. [2016]
- 1.3.1.5 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary heterozygous-familial hypercholesterolaemia in adults who cannot tolerate statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.9). [2016]
- 1.3.1.6 Ezetimibe, co-administered with initial statin therapy, is recommended as an option for treating primary (heterozygous-familial) hypercholesterolaemia in adults who have started statin therapy when:

- serum total or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in recommendation 1.3.1.8) 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 1.3.1.9) and
 - a change from initial statin therapy to an alternative statin is being considered. [2016]
- 1.3.1.7 When prescribing ezetimibe co-administered with a statin, ezetimibe should be prescribed on the basis of lowest acquisition cost. [2016]
- 1.3.1.8 For the purposes of this guidance, appropriate control of cholesterol concentrations should be based on individualised risk assessment according to national guidance on managing cardiovascular disease in the relevant populations. [2016]
- 1.3.1.9 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy is defined as the presence of clinically significant adverse effects that represent an unacceptable risk to the patient or that may reduce compliance with therapy. [2016]
- 1.3.1.10 Prescribing of drug therapy for adults with homozygous FH should be undertaken within a specialist centre. [2008]
- 1.3.1.11 Healthcare professionals should offer adults with FH a referral to a specialist with expertise in FH if treatment with the maximum tolerated dose of a high-intensity statin and ezetimibe does not achieve a recommended reduction in LDL-C concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL-C concentration before treatment). [2008]
- 1.3.1.12 Healthcare professionals should offer adults with FH a referral to a specialist with expertise in FH for consideration for further treatment if they are assessed to be at very high risk of a coronary event, that is, if they have any of the following.
- Established coronary heart disease.
 - A family history of premature coronary heart disease.
 - Two or more other cardiovascular risk factors (for example, they are male, they smoke, or they have hypertension or diabetes). [2008]

- 1.3.1.13 For recommendations on managing primary heterozygous familial hypercholesterolaemia in people whose LDL-C levels are not adequately controlled despite maximal tolerated lipid-lowering therapy, see the NICE technology appraisal guidance on [alirocumab](#) and [evolocumab](#). [2017]
- 1.3.1.14 Adults with FH 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) or a fibrate to reduce their LDL-C concentration. [2008, amended 2017]
- 1.3.1.15 The decision to offer treatment with a bile acid sequestrant (resin) or a fibrate in addition to initial statin therapy should be taken by a specialist with expertise in FH. [2008, amended 2017]
- 1.3.1.16 Healthcare professionals should exercise caution when adding a fibrate to a statin because of the risk of muscle-related side effects (including rhabdomyolysis). Gemfibrozil and statins should not be used together. [2008, amended 2017]

Children and young people

1.3.1.18 Lipid-modifying drug therapy for a child or young person with FH 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:

- their age
- the age of onset of coronary heart disease within the family, and
- the presence of other cardiovascular risk factors, including their LDL-C concentration. [2008]

1.3.1.20 Offer statins to children with FH by the age of 10 years or at the earliest opportunity thereafter. [2017]

1.3.1.21 For children and young people with FH, consider a statin that is licensed for use in the appropriate age group. [2017]

1.3.1.22 Statin therapy for children and young people should be initiated by a healthcare professional with expertise in treating children and young people with FH, and in a child-focused setting. [2008, amended 2017]

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. [2008]

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). [2008]

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). [2008]

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. 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. [2008]

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. [2008]

1.3.3.3 Healthcare professionals should recommend arterio-venous fistulae as the preferred method of access for people with FH who are offered treatment with LDL apheresis. People should be counselled about possible benefits and complications of this procedure. [2008]

1.3.3.5 Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors should not be used in people with FH who are being treated with LDL apheresis. Instead, ACE inhibitors should be substituted with angiotensin-receptor blocking agents. [2008]

1.3.3.6 People with FH who are receiving blood pressure-lowering drug therapy should have this reviewed and considered for discontinuation on the morning of the day of LDL apheresis. [2008]

1.3.3.7 People with FH who are taking warfarin should have this discontinued approximately 4 days before LDL apheresis and substituted with low molecular weight heparin. [2008]

1.3.3.8 People with FH who are receiving anti-platelet therapy should have this continued if they are receiving treatment with LDL apheresis. [2008]

Brunham LR et al., 2018 [5].

Canadian Cardiovascular Society

Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018.

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre LL-Gruppe;
- Interessenkonflikte: „The disclosure information of the authors is available from the CCS on their guidelines library at www.ccs.ca.“
- Finanzielle Unabhängigkeit: k.A.

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (1. the development of the FH-related health care questions in PICO format; 2. the conduct of the evidence search; 3. the review of the studies to assess high level risk of bias and rate the evidence; 4. the development of recommendations based on review of evidence, using the GRADE scaling system)
- Formaler Konsensusprozess dargelegt
- Externes Begutachtungsverfahren: k.A.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine detaillierten Informationen

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis April 2018

LoE/ GoR

- the GRADE scale for rating the strength of recommendations and the quality of evidence was used

Empfehlungen

Management of FH in Adults

RECOMMENDATION

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

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

RECOMMENDATION

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

8.2. We recommend that for patients with FH requiring medications, a personalized treatment plan should include statins as the primary therapy and secondary

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

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

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

Cost. The yearly cost of generic statins is approximately CAD \$300.

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

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

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

HoFH

RECOMMENDATION

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

Pediatric aspects

RECOMMENDATION

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

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

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

SIGN, 2017 [16].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease

Zielsetzung/Fragestellung

The guideline has attempted to devise effective strategies for the reduction of CVD that take a combined approach using both 'high-risk' and population approaches.

Separater Abschnitt zu FH.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Further details can be found in SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz

- Ableitung der Empfehlungen mittels Evidence to Decision (EtD) tool
- Informale Konsensusprozesse
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- Update der SIGN 97: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: Leitlinie vom Februar 2007 (soweit neue Evidenz verfügbar)

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bis 2015 in CENTRAL, National Institute for Health Research - Health Technology Assessment (NIHR-HTA), Medline, Medline In-Process, Embase, Cinahl, PsycINFO und Cochrane Library
- Zusätzliche Evidenz konnte von den Entwicklungsgruppe eingebracht werden

LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS 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, or RCTs with a low risk of bias
1	Meta-analyses, systematic reviews, 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 or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR

RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.

Empfehlungen

10.5.2

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Patients with FH based on clinical or genetic evidence should be considered for aggressive statin therapy, irrespective of their calculated cardiovascular risk. Their total cholesterol and LDL cholesterol will usually exceed 8 mmol/l and 4.9 mmol/l respectively and may be substantially higher than this. In general, this treatment should only be considered in children of 12 years or older although it may be applied to younger patients at high risk because of severe hypercholesterolaemia, under specialist supervision.^{234,235} Ezetimibe may be added to maximally-tolerated statin therapy where adequate cholesterol lowering has not been achieved with the statin alone, or given as monotherapy in those in whom statin therapy is contraindicated.^{236,237}

1++
4

The NICE guideline on identification and management of familial hypercholesterolaemia reported evidence which showed that statins reduce both TC and LDL cholesterol in adults with FH, and adverse events on statins are rare in the general population (see section 10.4.5).²³⁷ Based on the evidence of safety, tolerability and efficacy, statins are recommended as initial therapy in adults with FH. Economic modelling indicated that higher-intensity statins (simvastatin 80 mg and appropriate doses of atorvastatin and rosuvastatin) were cost effective when compared with lower-intensity treatment with simvastatin 40 mg. Given that costs for statins have reduced since the publication of the NICE guideline and a number of previously branded agents are now available in generic forms, these results are likely to be conservative.

4

Results of the IMPROVE-IT trial (see section 10.6.2) indicated that combination therapy with ezetimibe plus a statin is more clinically effective than a statin alone as shown by lower LDL cholesterol and reduced cardiovascular events.²¹² While this trial was conducted in patients with a recent ACS, not FH, and while the baseline LDL-cholesterol level in trial participants was considerably lower than is seen in FH (resulting in a smaller absolute reduction (0.4 mmol/l) in LDL cholesterol), results were consistent with large meta-analyses of statin therapy. Extrapolated to a 1 mmol/l reduction in LDL cholesterol, IMPROVE-IT yielded a similar hazard ratio for cardiovascular events (HR 0.80, 95% CI 0.68 to 0.94) to the meta-analysis (HR 0.78, 95% CI 0.76 to 0.80).²⁵

1++

A NICE technology appraisal notes that combination therapy with ezetimibe and a statin is an option for the treatment of FH.²³⁶

4

The PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab reduce lipid levels in patients with heterozygous FH both alone and in conjunction with statins and/or ezetimibe (see section 10.6.5).²³⁸ The SMC has accepted these agents for restricted use in NHSScotland for patients with heterozygous FH and LDL cholesterol ≥ 5.0 mmol/l for primary prevention of cardiovascular events and heterozygous FH patients with LDL cholesterol ≥ 3.5 mmol/l for secondary prevention of cardiovascular events (see section 14.4).

- ✓ Individuals with a possible diagnosis of familial hypercholesterolaemia should be referred to a specialist clinic for investigation and initial management.
- R Individuals with familial hypercholesterolaemia should be offered statin therapy regardless of their calculated cardiovascular risk and may be considered for combination therapy with ezetimibe where LDL cholesterol-lowering is inadequate on maximally-tolerated statin therapy, or for monotherapy where statins are contraindicated.
- R Individuals with heterozygous familial hypercholesterolaemia and elevated LDL cholesterol despite statin monotherapy or statin/ezetimibe combination therapy should be considered for a PCSK9 inhibitor.

Grundy SM et al., 2019 [11].

American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA)

2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

Zielsetzung/Fragestellung

to address the practical management of patients with high blood cholesterol and related disorders.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nur für folgende Fragestellung: *In adults ≥ 20 years of age with clinical atherosclerotic disease (eg, CHD, peripheral artery disease, or CVD) or at high-risk of ASCVD, what are the magnitude of benefit (absolute reduction; NNT) in individual endpoints and composite ischemic events (eg, fatal cardiovascular event, nonfatal MI, nonfatal stroke, unstable angina/revascularization) and magnitude of harm (absolute increase; NNH) in terms of adverse events (eg, cancer, rhabdomyolysis, diabetes mellitus) derived from LDL-C lowering in large RCTs ($>1\ 000$ participants and originally designed to last >12 months) with statin therapy plus a second lipid-modifying agent compared with statin alone?* (siehe auch Wilson et al. 2019 [17]);
→ keine systematische Evidenzbasierung zu anderen Fragestellungen (z.B. Therapie der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen)
- Keine expliziten Angaben zum Konsensusprozess: „The findings of the evidence review committee and the writing committee members were formally presented and discussed, and then recommendations were developed“
- Begutachtungsverfahren: „This document was reviewed by 21 official reviewers each nominated by the ACC, AHA, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA, and PCNA, as well as 27 individual content reviewers. Reviewers’ RWI information was distributed to the writing committee and is published in this document“
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: k.A.

Recherche/Suchzeitraum:

- from May 1980 to July 2017 (MEDLINE (through PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases)
- Additional relevant studies published through August 2018 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate.

LoE/GoR

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ is recommended ■ is indicated/useful/effective/beneficial ■ Should be performed/administered/other ■ Comparative Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ○ Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ■ Meta-analyses of high-quality RCTs ■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ is reasonable ■ Can be useful/effective/beneficial ■ Comparative Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ May/might be reasonable ■ May/might be considered ■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ■ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ is not recommended ■ is not indicated/useful/effective/beneficial ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> ■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ■ Meta-analyses of such studies ■ Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Potentially harmful ■ Causes harm ■ Associated with excess morbidity/mortality ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
 * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen für Kinder und Jugendliche mit FH scheinen nicht auf einen syst. Review der Evidenz zu basieren.

Recommendations

4.4.2. Primary Prevention **Adults 40 to 75 Years of Age With LDL-C Levels 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L)**

Primary Prevention Recommendations for Adults 40 to 75 Years of Age With LDL Levels 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L) Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplement 16.		
COR	LOE	Recommendations
I	A	1. In adults at intermediate-risk, statin therapy reduces risk of ASCVD, and in the context of a risk discussion, if a decision is made for statin therapy, a moderate-intensity statin should be recommended. ^{54.4.2-1-54.4.2-6}
I	A	2. In intermediate-risk patients, LDL-C levels should be reduced by 30% or more, and for optimal ASCVD risk reduction, especially in high-risk patients, levels should be reduced by 50% or more. ^{54.4.2-1,54.4.2-4-54.4.2-9}
I	B-NR	3. For the primary prevention of clinical ASCVD* in adults 40 to 75 years of age without diabetes mellitus and with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), the 10-year ASCVD risk of a first "hard" ASCVD event (fatal and nonfatal MI or stroke) should be estimated by using the race- and sex-specific PCE, and adults should be categorized as being at low risk (<5%), borderline risk (5% to <7.5%), intermediate-risk (≥7.5% to <20%), and high-risk (≥20%). ^{54.4.2-10,54.4.2-11}
I	B-NR	4. Clinicians and patients should engage in a risk discussion that considers risk factors, adherence to healthy lifestyle, the potential for ASCVD risk-reduction benefits, and the potential for adverse effects and drug–drug interactions, as well as patient preferences, for an individualized treatment decision. ^{54.4.2-12-54.4.2-14}
IIa	B-R	5. In intermediate-risk adults, risk-enhancing factors favor initiation or intensification of statin therapy. ^{54.4.2-6,54.4.2-15-54.4.2-22}
IIa	B-NR	6. In intermediate-risk or selected borderline-risk adults, if the decision about statin use remains uncertain, it is reasonable to use a CAC score in the decision to withhold, postpone or initiate statin therapy. ^{54.4.2-15,54.4.2-17,54.4.2-23}
IIa	B-NR	7. In intermediate-risk adults or selected borderline-risk adults in whom a CAC score is measured for the purpose of making a treatment decision, AND <ul style="list-style-type: none"> • If the coronary calcium score is zero, it is reasonable to withhold statin therapy and reassess in 5 to 10 years, as long as higher risk conditions are absent (diabetes mellitus, family history of premature CHD, cigarette smoking); • If CAC score is 1 to 99, it is reasonable to initiate statin therapy for patients ≥55 years of age; • If CAC score is 100 or higher or in the 75th percentile or higher, it is reasonable to initiate statin therapy.^{54.4.2-17,54.4.2-23}

COR	LOE	Recommendations
IIb	B-R	8. In intermediate-risk adults who would benefit from more aggressive LDL-C lowering and in whom high-intensity statins are advisable but not acceptable or tolerated, it may be reasonable to add a nonstatin drug (ezetimibe or bile acid sequestrant) to a moderate-intensity statin. ^{S4.4.2-9}
IIb	B-R	9. In patients at borderline risk, in risk discussion, the presence of risk-enhancing factors may justify initiation of moderate-intensity statin therapy. ^{S4.4.3-17;S4.4.2-24}

*Definition of clinical ASCVD includes acute coronary syndrome (ACS), those with history of myocardial infarction (MI), stable or unstable angina or coronary or other arterial revascularization, stroke, transient ischemic attack (TIA), or peripheral artery disease (PAD) including aortic aneurysm, all of atherosclerotic origin.

4.4.4.1. Older Adults

Additional recommendations for adults >75 years of age are included in Section 4.1. (Secondary ASCVD Prevention) and Section 4.3. (Diabetes Mellitus in Adults).

Recommendations for Older Adults		
Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 18 and 19.		
COR	LOE	Recommendations
IIb	B-R	1. In adults 75 years of age or older with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), initiating a moderate-intensity statin may be reasonable. ^{S4.4.4.1-1-S4.4.4.1-8}
IIb	B-R	2. In adults 75 years of age or older, it may be reasonable to stop statin therapy when functional decline (physical or cognitive), multimorbidity, frailty, or reduced life-expectancy limits the potential benefits of statin therapy. ^{S4.4.4.1-9}
IIb	B-R	3. In adults 76 to 80 years of age with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), it may be reasonable to measure CAC to reclassify those with a CAC score of zero to avoid statin therapy. ^{S4.4.4.1-10,S4.4.4.1-11}

Children and Adolescents

IIa	B-R	3. In children and adolescents 10 years of age or older with an LDL-C level persistently 190 mg/dL or higher (≥ 4.9 mmol/L) or 160 mg/dL or higher (4.1 mmol/L) with a clinical presentation consistent with FH (see Section 4.2.) and who do not respond adequately with 3 to 6 months of lifestyle therapy, it is reasonable to initiate statin therapy. ^{S4.4.4.3-13-S4.4.4.3-16}
-----	-----	---

Recommendation-Specific Supportive Text:

3. Statins and nonstatins lower TC and LDL-C in children and adolescents with FH,^{S4.4.4.3-30} and other health conditions that put them at increased risk of CVD.^{S4.4.4.3-31,S4.4.4.3-32} Evidence from these RCTs demonstrates low short- and medium-term adverse event rates (abnormalities in liver function test, creatine kinase [CK] levels, and reported myopathy) with statin use in children and adolescents with FH.^{S4.4.4.3-30} Limited data show benefit from statins to subclinical atherosclerosis in FH. These data, coupled with the increased risk of CVD in untreated severe hypercholesterolemia, support the use of statins in children and adolescents at ages ≥ 10 years who have FH^{S4.4.4.3-33,S4.4.4.3-34} and have not responded to 3 to 6 months of lifestyle therapy. Statins may be considered at age 8 years in the presence of concerning family history, extremely elevated LDL-C level, or elevated Lp(a), in the context of informed shared decision-making and counseling with the patient and family. The intensity of treatment should be based on the severity of the hypercholesterolemia and should incorporate patient/family preference. Scant data on the use of ezetimibe in children with severe hypercholesterolemia show reasonable LDL-C lowering with no significant adverse effects.^{S4.4.4.3-13} Nonsystemic bile acid sequestrants can be useful for LDL-C lowering, but tolerability is an issue.^{S4.4.4.3-13–S4.4.4.3-16}

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)
am 05.01.2021**

#	Suchfrage
1	[mh ^hypercholesterolemia*]
2	[mh ^hyperlipoproteinemias]
3	[mh ^"lipid metabolism, inborn errors"]
4	[mh ^dyslipidemias]
5	[mh "cholesterol, ldl"]
6	[mh "hyperlipoproteinemia type ii"]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	FH:ti,ab,kw
9	((autosomal dominant OR LDLR OR APOB OR PCSK9 OR family OR familial OR homozyg* OR heterozyg*) AND (hypercholesterolemi* OR hypercholesterolaemi*)):ti,ab,kw
10	((2 OR Ila OR Iib OR II OR 2a OR 2b OR family OR familial OR autosomal dominant OR homozyg* OR heterozyg*) AND (hyperlipoproteinemi* OR hyperlipoproteinaemi*)):ti,ab,kw
11	("hyper-low-density-lipoproteinemia" OR "hyper-low-density-lipoproteinaemia"):ti,ab,kw
12	((("hyper-low density" OR "hyper-low-density") AND (lipoproteinemi* OR lipoproteinaemi*)):ti,ab,kw
13	(hyper-beta-lipoproteinemi* OR hyperbetalipoproteinemi* OR hyper-beta-lipoproteinaemi* OR hyperbetalipoproteinaemi*):ti,ab,kw
14	LDL receptor disorder*:ti,ab,kw
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#7 OR #15
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Jan 2021
18	#17 in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.01.2021

#	Suchfrage
1	hypercholesterolemia[majr:noexp]
2	hyperlipoproteinemias[majr:noexp]
3	lipid metabolism, inborn errors[majr:noexp]
4	cholesterol, ldl/metabolism[mh]
5	hyperlipoproteinemia type ii[mh]
6	high serum cholesterol, familial[nm]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6



8	FH[tiab]
9	(autosomal dominant[tiab] OR LDLR[tiab] OR APOB[tiab] OR PCSK9[tiab] OR family[tiab] OR familial[tiab] OR homozyg*[tiab] OR heterozyg*[tiab]) AND (hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab])
10	(2[tiab] OR IIa[tiab] OR IIb[tiab] OR II[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR family[tiab] OR familial[tiab] OR autosomal dominant[tiab] OR homozyg*[tiab] OR heterozyg*[tiab]) AND (hyperlipoproteinemi*[tiab] OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
11	((hyper-low density[tiab] OR hyper-low-density[tiab]) AND (lipoproteinemi*[tiab] OR lipoproteinaemi*[tiab])) OR hyper-low-density-lipoproteinemia[tiab] OR hyper-low-density-lipoproteinaemia[tiab]
12	hyper-beta-lipoproteinemi*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinaemi*[tiab] OR hyperbetalipoproteinemi*[tiab] OR hyperbetalipoproteinaemi*[tiab]
13	LDL receptor disorder*[tiab]
14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#7 OR #14
16	(#15) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab]

	AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
17	((#16) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
18	(#17) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.01.2021

#	Suchfrage
1	hypercholesterolemia[majr:noexp]
2	hyperlipoproteinemias[majr:noexp]
3	lipid metabolism, inborn errors[majr:noexp]
4	dyslipidemias[majr:noexp]
5	cholesterol, ldl/metabolism[mh]
6	hyperlipoproteinemia type ii[mh]
7	high serum cholesterol, familial[nm]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	FH[tiab]
10	(autosomal dominant[tiab] OR LDLR[tiab] OR APOB[tiab] OR PCSK9[tiab] OR family[tiab] OR familial[tiab] OR homozyg*[tiab] OR heterozyg*[tiab]) AND (hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab])
11	(2[tiab] OR IIa[tiab] OR IIb[tiab] OR II[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR family[tiab] OR familial[tiab] OR autosomal dominant[tiab] OR homozyg*[tiab] OR heterozyg*[tiab]) AND (hyperlipoproteinemi*[tiab] OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
12	((hyper-low density[tiab] OR hyper-low-density[tiab]) AND (lipoproteinemi*[tiab] OR lipoproteinaemi*[tiab]) OR hyper-low-density-lipoproteinemia[tiab] OR hyper-low-density-lipoproteinaemia[tiab])
13	hyper-beta-lipoproteinemi*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinaemi*[tiab] OR hyperbetalipoproteinemi*[tiab] OR hyperbetalipoproteinaemi*[tiab]
14	LDL receptor disorder*[tiab]
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#8 OR #15
17	(#16) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
18	((#17) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Adams SP, Alaeilkhchi N, Wright JM.** Pitavastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(6):Cd012735. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012735.pub2>.
2. **Adams SP, Sekhon SS, Tsang M, Wright JM.** Fluvastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(3):Cd012282. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012282.pub2>.
3. **Adams SP, Tiellet N, Alaeilkhchi N, Wright JM.** Cerivastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(1):Cd012501. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012501.pub2>.
4. **Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M, Lipid, et al.** Effect of ezetimibe monotherapy on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with primary hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs* 2018;78(4):453-462.
5. **Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Riviere JB, Baass A, Tu JV, et al.** Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Can J Cardiol* 2018;34(12):1553-1563.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 03.09.2019. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 30.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden [online]. 15.10.2020. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2351/MVV-RL_2020-10-15_iK-2021-01-20.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016/2018. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 27. November 2015 - Lomitapid [online].

Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 30.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-175/2015-11-27_Geltende-Fassung_Lomitapid_D-169.pdf.

11. **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):e285-e350.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83; Version 2.0 [online]. 01.09.2020. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 25.01.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 788). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-83_Ezetimib-zur-Praevention-kardiovaskulaerer-Ereignisse_Rapid-Report_V2-0.pdf.
13. **Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, Wiegman A, Bruckert E, Schmitt CP, et al.** Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2019;13(1):31-39.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Familial hypercholesterolaemia: identification and management [online]. 04.10.2019. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 06.01.2021]. (Clinical guideline; Band 71). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/>.
15. **Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sirtori C, et al.** Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2018;8(1):17887.
16. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 06.01.2021]. (SIGN publication; Band 149). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf>.
17. **Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT.** Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1144-e1161.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-123-z

Deutsche Gesellschaft für Fettstoffwechselstörungen und deren Folgeerkrankungen (DGFF)

Diese Stellungnahme wird unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Indikation gemäß Beratungsantrag

„As an adjunct to diet and other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of adult and adolescent patients aged 12 years and older with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH)“

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist als eine Erkrankung des Lipidstoffwechsels mit einer geschätzten Inzidenz von 1:200-1:250 die **häufigste monogene Erkrankung** (Wiegman A, 2015, Nordestgaard et al. 2013). Bei über 95% dieser zumeist autosomal dominant vererbten Erkrankung findet sich eine ursächliche LDL-Rezeptormutation, Genmutationen für das Apolipoprotein B 100 oder für die Proteinkonvertase Subtilisin/ Kexin 9 (PCSK9). Kennzeichnend ist eine Erhöhung des LDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins. Durch die lebenslang kumulativ erhöhten LDL-Cholesterin-Serumspiegel entwickelt sich eine **frühzeitige atherosklerotische Erkrankung**. Unbehandelt entwickeln rund 50% der erwachsenen Männer und 30% der Frauen mit FH eine koronare Gefäßerkrankung im Alter bis 50, respektive 60 Lebensjahren (Marks D, 2003). Die heterozygote wie auch die homozygote FH beginnt bereits nach der Geburt und läuft in unterschiedlichen Schweregraden ab. Die Inzidenz der schweren homozygoten Verlaufsform wird mit 1:300.000 beschrieben (Sjouke B et al.2015). Im Zeitraum 2010 bis 2013 waren **letale Verläufe durch Herzinfarkt bei 4 Kindern im Alter von 3,5-5,5 Jahren mit schwerer homozygoter FH** in Deutschland, Italien, Österreich und der Schweiz berichtet worden, obwohl die Diagnose der FH zum zweiten Geburtstag bereits gestellt war (Widhalm K et al. 2011). Nach aktuellen Schätzungen sind weltweit bis 80-90% von rd. 30 Mio. FH-Erkrankten nicht diagnostiziert und/oder suboptimal behandelt (Nordestgaard et al. 2013). Die Zahl der erkrankten Kinder weltweit wird auf 8,5 Mio. geschätzt (Wiegman et al.2015). Unter Berücksichtigung aktueller Geburtenzahlen in Deutschland lassen sich **für das Jahr 2018 ca. 3.400 Neugeborene mit FH** angeben.

Ein etabliertes Screening im Kindesalter für die FH besteht in Deutschland bisher nicht, obwohl lediglich rund 1/5 der FH-erkrankten Erwachsenen in Deutschland diagnostiziert und suffizient behandelt werden. Screening-Untersuchungen zur FH sind sinnvoll, wenn die Hypercholesterinämie als Ursache einer Atherosklerose angenommen werden kann, wenn zudem eine medikamentöse Therapie eine Verbesserung der Prognose herbeiführt und wenn zudem das Screening-Verfahren die Risikopatienten identifiziert. Wald et al. 2016 zeigten, dass

das Screening bei ca. 10.000 Kindern 40 neue Kinder mit FH identifizierte sowie deren 40 betroffenen Elternteile, die von der FH aber nichts wussten. Im Rahmen eines Kaskadenscreenings wurden zusätzlich nochmals viele Großeltern und Verwandte mit FH diagnostiziert, die ebenfalls von ihrer Erkrankung nichts wussten. **Somit sind alle Voraussetzungen für ein sinnvolles FH-Screening erfüllt.** Eine laborchemische Diagnose von Dyslipidämien ist anhand des Lipidprofils bei Kindern möglich, welche **nicht nüchtern** erfolgen muss und **ggf. auch kapillär** durchgeführt werden kann (Schwab et al. 2009). Slowenien hat als einziges Europäisches Land bisher ein Screening auf Hypercholesterinämie im Rahmen der obligatorischen Vorsorgeuntersuchung im Alter von 5 Jahren etabliert (Klancar G 2015). Die Erfahrungen hier wie auch in europäischen Nachbarländern zu Screeninguntersuchungen auf eine FH zeigen, dass bei guter Akzeptanz des Screenings insgesamt mehr Kinder als zuvor geschätzt durch das Screening untersucht und entdeckt werden konnten. Im Gegensatz zu den USA, die ein generelles Screening mit 9-11 Jahren favorisieren, konnten wir anhand der KiGGS-Daten feststellen, dass zur U9 mit 5 Jahren die Erwachsenenwerte nahezu erreicht sind, aber durch den Pubertätswachstumsschub induzierte Cholesterinabfälle noch nicht vorkommen wie in der Alterstufe der 9-11 jährigen amerikanischen Kinder (Schienkiewitz et al 2019). Kindliche Screening-Untersuchungen sind auch bei noch einer limitierten Anzahl von pädiatrischen Studien zur FH angeraten (Wald Laborchemische und molekulargenetische Screening-Verfahren ergänzen sich beim FH-Screening. Die Kosten für das Screening sind eher gering!

Die **multidisziplinäre Therapie der FH im Kindesalter** umfasst die Veränderung der Lebensgewohnheiten bezüglich einer cholesterinarmen, ballaststoffreichen Diät sowie mehr körperlichen Bewegung, die medikamentöse Therapie mit Statinen und in schweren Fällen, den homozygoten FH-Patienten die Lipidapherese auch bei Kindern.

Eine **Lifestyle-Änderung** kann eine 5-10% Reduktion des Serum-LDL erreichen. Die frühe Heranführung an gesunde regelmäßige Bewegung und Sport ist während der Erziehung der Kinder unabdingbar. In die Leitlinien zur FH (Chourdakis M et al. 2015) haben wir **Statine als Medikament der ersten Wahl bei Kindern** beschrieben. Rosuvastatin ist ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung zugelassen und wird wie Pravastatin, das ab einem Alter von 8 Jahren zugelassen ist, nicht über das Cytochrom P450-System metabolisiert. Weitere Statine sind auch im Kindesalter verfügbar. Ein Cochrane Review von Vuorio 2017 stellte fest, dass eine Statintherapie im Kindesalter effektiv ist und wenig Nebenwirkungen aufweist. Es wurde allerdings festgestellt, dass wenig Langzeitdaten vorliegen. Die längste Nachbeobachtung von 20 Jahren zeigten Luirink et al. 2019. In dieser Arbeit konnte insbesondere gezeigt werden, dass die betroffenen Eltern eine signifikant schlechteres Überleben hatten, weil sie erst sehr viel später als ihre Kinder medikamentös behandelt wurden! Nach 2-jähriger Statintherapie wurde eine verminderte Zunahme der IMT (Braamskamp MJAM et al. 2017), bei stark abgesenktem LDL sogar eine Regression der atherosklerotischen Gefäßveränderungen (Nichols et al, 2007) beschrieben. Für erwachsene Patienten ließ sich durch eine Statintherapie im Kindesalter eine relative Risikoreduktion von 44% für eine koronare Herzerkrankung und nachfolgende

Mortalität aufzeigen (Besseling et al. 2016). In der letzten Zeit werden viele neue medikamentöse Therapieoptionen auf den Markt gebracht. PCSK9-Inhibitoren, die über Antikörper oder sehr elegant mit einer **siRNA PCSK9 hemmen, Mipomersen, Lomitapid oder ANGPTL3-Inhibitoren** werden zunehmend auch in Kinderstudien untersucht.

Die bisherigen Ausführungen haben gezeigt,

1. dass die FH die häufigste monogene Erkrankung ist und deswegen sehr häufig vorkommt,
2. dass die meisten Patienten unerkannt sind und von ihrer Erkrankung in Deutschland, in Europa und in der Welt nichts von ihrer Erkrankung wissen,
3. dass die FH im Kindesalter sehr gut medikamentös behandelt werden kann und damit die Mortalität der FH im Erwachsenenalter gesenkt werden kann
4. dass leider noch immer kein generelles FH-Screening zur U9 vom G-BA beschlossen wurde.

Nun möchte ich zur **Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit FH in Deutschland** kommen. Es gibt nur wenige Pädiater, die sich auf das Gebiet der Fettstoffwechselstörungen spezialisiert haben. Das mag vor allem daran liegen, dass Pädiater ihre Patienten mit 18 Jahren abgeben müssen und bis dahin die FH-bedingte Atherosklerose in der Regel subklinisch bleibt. Wenn FH-Patienten im jungen Erwachsenenalter kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle oder Herzinfarkte bekommen, werden die Pädiater damit nicht mehr konfrontiert. Daher ist ihr Interesse an der Atherogenese ihrer Patienten begrenzt, ob wohl die Atherosklerose immer bereits nach der Geburt beginnt. Dementsprechend gibt es in der Erwachsenenmedizin viele spezialisierte Fettstoffwechsel –Zentren, auf der DGFF-Homepage können DGFF-zertifizierte Ärzte und Ambulanzen auf einer Landkarte angeschaut werden. Im Gegensatz dazu gibt es in der Pädiatrie nur sehr wenige, meist an sehr großen oder universitären Kliniken spezialisierte Ambulanzen für Fettstoffwechselstörungen. Ein normaler niedergelassener Pädiater tut sich mit der Therapie von Fettstoffwechselstörungen sehr schwer. So existiert bislang auch noch immer **kein Lehrbuch für pädiatrische Fettstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter**. Wir werden dieses Lehrbuch hoffentlich im Verlaufe dieses Jahres erstmals im Springer-Verlag herausbringen! An den Verhältnissen wie 2006 hat sich heute nicht viel geändert. Wir untersuchten (Schwab et al. 2006) über 27.000 Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes über die DPV Software hinsichtlich ihres Lipidprofils. **Über 26% hätten nach den Leitlinien einer medikamentösen Therapie bedurft, es wurden aber nur 0,4% tatsächlich behandelt**. Es fehlen aufgrund personeller Probleme große pädiatrisch-lipidologische Zentren, an die Pädiater ihre lipidologischen Problempatienten überweisen können und die aufgrund der Konzentration der Patienten auf wenige Zentren in diesem Gebiet suffiziente Forschung unternehmen können.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Es liegen **SK2-Leitlinienempfehlungen für die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit FH** vor. Diese lehnen sich an die Behandlung Erwachsener an.

Bei der Entscheidung zur Wahl der Therapie und zum Therapiebeginn (ggf. auch vor dem Alter von 8 Jahren) sollten besondere Risikofaktoren für ein hohes Risiko für eine **frühe Atheroskleroseentwicklung** berücksichtigt werden (z.B. chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1, Kawasaki-Syndrom mit koronaren Aneurysmen, Zustand nach Herztransplantation). (St. Konsens). Eigene Untersuchungen im Rahmen der DEAR-Kids-Studie (**diagnostics of early atherosclerosis risk in kids study**) zeigen, dass Kinder mit Hypercholesterinämie und Hypertension eine besonders fortgeschrittene Gefäßalterung aufwiesen (Krebs A et al. 2009).

Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie sollte auf den Ergebnissen von **mindestens zwei Messungen** der Lipidwerte (nüchtern) beruhen, die mindestens 2 Wochen, aber nicht mehr als 3 Monate auseinanderliegen. (St. Konsens)

Ab dem Alter von 8 Jahren sollte eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden, wenn die **konsequente Lebensstilmodifikation und Diättherapie** über mehrere Monate keine befriedigende Veränderung der Lipidwerte erbringen. Dies gilt insbesondere, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (s. auch Tabelle 5: Risikofaktoren):

- **LDL-C \geq 190 mg/dl**, oder
- **LDL-C \geq 160 mg/dl** und zusätzlich eines der folgenden 4 Kriterien:
 - o positive Familienanamnese (<55 J. M, <65 J. W), oder
 - o \geq 1 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder
 - o \geq 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen, oder
 - o Übergewicht, Adipositas, oder Insulinresistenz
- **LDL-C \geq 130–159 mg/dl** und zusätzlich eines der folgenden 2 Kriterien:
 - o \geq 2 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder
 - o 1 hochgradiger + 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen

Das **Ziel einer LDL-senkenden Therapie** in Kindheit und im Jugendalter ist es, den LDLCholesterinspiegel **unter die <95. Perzentile (\leq 130 mg/dl)** zu verringern. (St. Konsens)
Eine medikamentöse lipidsenkende Therapie sollte bei Kindern \geq 8 Jahren unter einer

konsequent durchgeführten **3-6 monatigen Lebensstil- und Ernährungsmodifikation** in folgenden genannten Bedingungen erwogen werden:

- LDL-Cholesterin >190 mg/dl ohne eine positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades und keine hoch- oder mäßiggradige Risikofaktoren oder Risikokonditionen (Tabelle 5). (St. Konsens)
- LDL-Cholesterin ≥160 mg/dl und positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades oder zumindest ein hochgradiger Risikofaktor oder eine Risikokondition oder mindestens 2 mäßiggradige Risikofaktoren oder Risikokondition (Tabelle 5). (St. Konsens)

Tabelle 5: Risikofaktoren und Risikokonditionen
(modifiziert nach[28])

Positive Familienanamnese: Herzinfarkt, Angina pectoris, koronare Bypass / Stent / Angioplastie, plötzlicher Herztod bei den Eltern, Großeltern, Tante, Onkel in Alter von <55 Jahre bei Männern, <65 Jahre bei Frauen	
Hochgradige Risikofaktoren	Mäßiggradige Risikofaktoren
Arterielle Hypertonie	BMI ≥85. P.- <97. P.
Rauchen	HDL-Cholesterin < 40 mg/dl
BMI ≥97. P.	
Lipoprotein(a) >30 mg/dL	
Hochgradige Risikokonditionen	Mäßiggradige Risikokonditionen
Diabetes mellitus Typ-1 oder Typ-2	Kawasaki Syndrom, mit Aneurysma (in Regression)
Chronische Nierenerkrankung, Niereninsuffizienz, Nierentransplantation	chronisch-entzündliche Erkrankung
Kawasaki Syndrom, mit Aneurysma (frisch)	HIV Infektion
	Nephrotisches Syndrom
	Medikamente

Statine werden bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie als **Medikamente der ersten Wahl** empfohlen und sind behördlich zugelassen ab einem Alter von 6 (Rosuvastatin), 8 (Pravastatin) oder ab 10 Jahren (einige andere Statine). (St. Konsens). Eine routinemäßige **Kontrolle der CK und der ALAT/GPT** und eine klinische Bewertung einer Muskelschädigung soll bei Kindern und Jugendlichen mit Statin-Therapie vorgenommen werden. Das Risiko von Nebenwirkungen wird bei der Verwendung von höheren Dosen und interagierenden Medikamenten erhöht, das letzte besonders bei Statinen, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden. (St. Konsens).

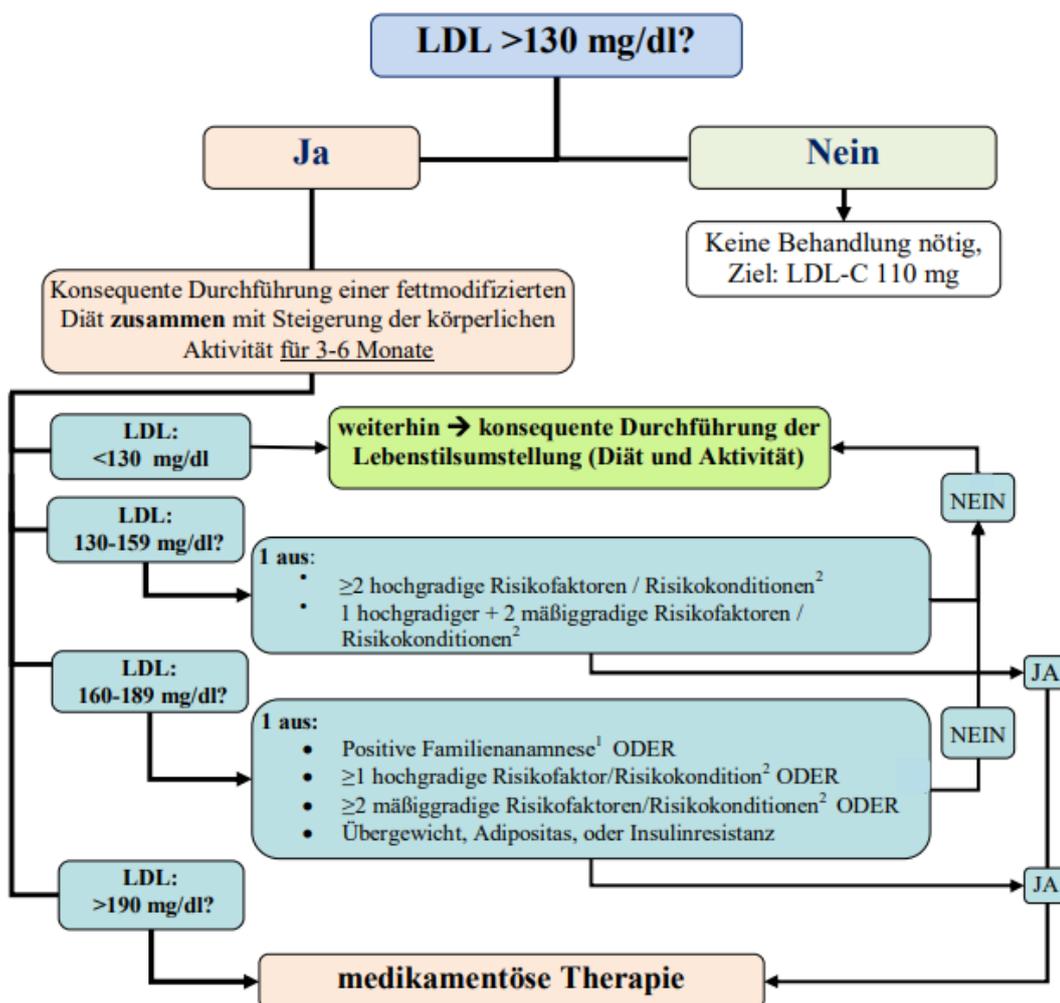
Ezetimib ist ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen und kann als Monotherapie (10 mg/d) oder in Kombination mit Statinen oder Anionenaustauscherharzen eingesetzt werden. Ezetimib ist auch bei der Therapie der Sitosterolämie indiziert. (St. Konsens)

Anionenaustauscherharze sind als Medikamente zweiter Wahl zur Monotherapie oder in Kombination mit Statinen zur Cholesterinsenkung wirksam und sehr sicher. (St. Konsens)

Fibrate sollten bei Kindern zurückhaltend und nur in Absprache mit einem pädiatrischen Lipid-Spezialisten eingesetzt werden, da die Daten über Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind. (St. Konsens)

Bei Kindern mit **homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** und bei Patienten mit aus anderen Gründen extrem erhöhtem LDL-Cholesterin (>500 mg/dl) sollte eine LDL-senkende Therapie mit regelmäßiger LDL-Apherese durchgeführt werden. (St. Konsens)

S2k-Leitlinie 027/068: Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen



¹ >1 betroffenen Verwandten 1. Grades <55J (m) bzw. <65 J. (w) mit KHK*
² siehe Tabelle 5

Abbildung 1: Algorithmus für die Behandlung bei erhöhtem LDL-Cholesterin

Tabelle 6: Evidenzbasierte Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung von Dyslipidämie (NLP: Nüchtern Lipidprofil) (modifiziert nach [28])

Geburt bis 8 Jahre	Eine medikamentöse Therapie ist im Einzelfall auch für Kinder vor dem Alter von 8 Jahren angezeigt, insbesondere bei schwerer Hyperlipidämie (familiäre Hypercholesterinämie, primäre Hypertriglyzeridämie [Triglyzeride ≥ 500 mg / dl]), und hochgradiges Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen (vgl. Tabelle 5)	Empfehlenswert
≥ 8 bis 21 Jahre	Eine detaillierte Familienanamnese und Risikofaktoreinschätzung sind vor Beginn einer medikamentösen Therapie erforderlich (Tabelle 5)	
	Falls unter konsequenter Diät das LDL-Cholesterin durchschnittlich ≥ 160 mg/dl und das Kind mindestens 8 Jahre alt ist, und eine positive Familienanamnese oder ≥ 1 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen bzw. ≥ 2 mäßiggradigen Risikofaktoren/Risikokonditionen vorliegen, kann eine medikamentöse Therapie erwogen werden.	Stark empfehlenswert
	A. LDL-Cholesterin	
	1. Falls LDL-Cholesterin ≥ 250 mg/dl, pädiatrischen Lipidspezialisten konsultieren	Stark empfehlenswert
	2. Falls LDL-Cholesterin ≥ 130 –250 mg/dl, oder nicht-HDL ≥ 145 mg/dl: Ernährungstherapie für 6 M; wiederhole NLP	Stark empfehlenswert
	Wiederhole NLP	
	2.1 LDL-Cholesterin < 130 mg/dl, weitere Ernährungstherapie, Neubewertung nach 12 M	Stark empfehlenswert
	2.2 LDL-Cholesterin ≥ 190 mg/dl, Einleitung einer Statintherapie erwägen	Stark empfehlenswert
	2.3 LDL-Cholesterin ≥ 130 –189 mg/dl, negative Familienanamnese, kein Risikofaktor oder Risikokondition: Ernährungstherapie, Neubewertung nach 6 M	Empfehlenswert
	2.4 LDL-Cholesterin = 160–189 mg/dl + positive Familienanamnese oder ≥ 1 hochgradige Risikofaktor/Risikokondition oder ≥ 2 mäßiggradige Risikofaktor/Risikokondition: Einleitung einer Statintherapie erwägen	Empfehlenswert
	2.5 LDL-Cholesterin ≥ 130 –159 mg/dl + ≥ 2 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder 1 hochgradige + 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen: Einleitung einer medikamentösen Therapie erwägen	Empfehlenswert
	2.6 Kinder unter medikamentöser Therapie und ihre Eltern sollten sorgfältig und altersentsprechend beraten und überwacht werden	Stark empfehlenswert
	B. Triglyzeride	
	1. Falls Triglyzeride ≥ 500 mg/dl: Lipidspezialisten konsultieren	Empfehlenswert
2. Falls Triglyzeride ≥ 100 mg/dl bei einem Kind < 10 Jahre, ≥ 130 mg/dl bei einem Kind 10–19 Jahre, und < 500 mg/dl: Ernährungstherapie; Kontrolle nach 6 Monaten	Stark empfehlenswert	
2.1 Triglyzeride < 100 (130) mg/dl: Ernährungstherapie; Kontrolle nach 6–12 Monaten	Stark empfehlenswert	
2.2 Triglyzeride > 100 (130) mg/dl: Ernährungstherapie	Empfehlenswert	
2.3 Triglyzeride ≥ 200 –499 mg/dl, non-HDL ≥ 145 mg/dl: Fischölsupplementierung erwägen ± Lipidspezialisten konsultieren	Empfehlenswert	
C. nicht-HDL-Cholesterin		
Kinder ≥ 10 Jahre mit nicht-HDL-Cholesterin ≥ 145 mg/dl, bei normalem LDL-Cholesterin: eine weitere Behandlung kann in Betracht gezogen werden (z.B. Statine)	Optional	

Literatur:

Wiegman A; Gidding SS; Watts GF; Chapman MJ; Ginsberg HN; Cuchel M et al.: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents. Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal* (2015) 36 (36), S. 2425–2437.

Nordestgaard BG; Chapman MJ; Humphries SE; Ginsberg HN; Masanaus; Descamps OS et al.: 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 (45), 3478-90a.

Marks D; Thorogood M; Neil HA; Humphries SE: A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* (2003) 168 (1), S. 1–14.

Sjouke B; Kusters DM; Kindt I; Besseling J; Defesche JC; Sijbrands EJ et al.: Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands. Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European heart journal* (2015) 36 (9), S. 560–565.

Widhalm K; Binder CB; Kreissl A; Aldover-Macasaet E; Fritsch M; Kroisboeck S et al: 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. *The Journal of pediatrics* (2011) 158 (1), S. 167.

Wald DS, Bestwick J, Morris J, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ: Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med.* 2016;375:1628-1637.

Wald DS; Wald NJ: Integration of child-parent screening and cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Journal of Medical Screening* 2019; 26 (2), S. 71–75.

Schwab KO, Doerfer J, Naeke A, Rohrer T, Wiemann D, Marg W, Hofer SE, Holl RW; German/Austrian Pediatric DPV Initiative. Influence of food intake, age, gender, HbA1c, and BMI levels on plasma cholesterol in 29,979 children and adolescents with type 1 diabetes--reference data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Pediatric Diabetes.* (2009) 10(3):184-92.

Klančar G; Grošelj U; Kovač J; Bratanič N; Bratina N; Trebušak PK et al: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *Journal of the American College of Cardiology* (2015) 66 (11), S. 1250–1257.

Schienkiewitz A; Truthmann J; Ernert A; Wiegand S; Schwab KO; Scheidt-Nave C: Age, maturation and serum lipid parameters. Findings from the German Health Survey for Children and Adolescents. *BMC public health* (2019) 19 (1), S. 1627.

Wald DS, Martin AC. Decision to reject screening for familial hypercholesterolaemia is flawed. *Arch Dis Child.* 2020 Jun 29:archdischild-2020-319168. doi: 10.1136/archdischild-2020-319168. Epub ahead of print. PMID: 32601084.

Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K, Oberhoffer R, Schwab KO, Wolf M, Zimmer KP, Koletzko B S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, 15. April 2015, AWMF-Register Nr.: 027-068 Klasse: S2k

Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U 2017. Statins for children with familial hypercholesterolemia (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub4.

Luirink IK; Wiegman A; Kusters DM; Hof MH; Groothoff JW; de Groot E et al.: 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. The New England Journal of Medicine (2019) 381 (16), S. 1547–1556.

Braamskamp MJ; Langslet G; McCrindle BW.; Cassiman D; Francis GA; Gagne et al.: Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). Circulation (2017) 136 (4), S. 359–366.

Nicholls SJ; Tuzcu EM; Sipahi I et al.: Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis. JAMA. 2007;297(5):499-508.

Besseling J; Hovingh GK; Huijgen R; Kastelein JJ; Hutten BA: Statins in Familial Hypercholesterolemia. Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. Journal of the American College of Cardiology (2016) 68 (3), S. 252–260.

Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Beyer P, RW Holl on behalf of the DPV-initiative of the German working group for pediatric diabetology Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes – Cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). Diabetes Care (2006) 29: 218-225.

Krebs A, Schmidt-Trucksäss A, Alt J, Doerfer J, Krebs K, Winkler K, Schwab KO. Synergistic Effects of Elevated Systolic Blood Pressure and Hypercholesterolemia on Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents. (2009) Pediatric Cardiology 30(8):1131-6.