Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Evolocumab

Vom 6. September 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 26
4. Verfahrensablauf ... 26
5. Beschluss ... 28
6. Anhang ... 38
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 38
B. Bewertungsverfahren ... 45
1. Bewertungsgrundlagen ... 45
2. Bewertungsentscheidung ... 45
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 46
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 47
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 52
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 53
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 53
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 55
5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH ... 55
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ... 164
5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH ... 187
5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH ... 193
5.5 Stellungnahme des Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V. ... 196
5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) ... 200
5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin ... 213

5.8 Stellungnahme der Amryt Pharma....215
5.9 Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V....223
5.10 Stellungnahme der DGK, DDG, DGFF, DGfN, DGIM 232
5.11 Stellungnahme der DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V. 258
5.12 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH....286
5.13 Stellungnahme von Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen 302
D. Anlagen 332
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....332
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 371

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 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

Nachdem der Wirkstoff Evolocumab erstmalig zum 15. September 2015 in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt. Mit Beschluss vom 9. März 2016 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Evolocumab ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei allen Patientengruppen nicht belegt ist.

Mit Schreiben vom 26. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung für Evolocumab gemäß 5. Kapitel § 14 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) gestellt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V beschlossen.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie „FOURIER“ und der APHERESE – Studie durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides über die Stattgabe des Antrags die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO am 14. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2018 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 Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Evolocumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evolocumab (Repatha®) gemäß Fachinformation

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

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

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz 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:

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Da nicht für das gesamte Anwendungsgebiet aus dem Beschluss vom 9. März 2016 neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, ist nur ein Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes aus dem Beschluss vom 9. März 2016 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Im Folgenden wird deshalb die Therapiesituation „Evolocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.“ sowie „Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie“ nicht betrachtet.

Wie auch im Beschluss vom 9. März 2016 werden die Patienten, für die noch eine weitere medikamentöse Therapie infrage kommt, von den Patienten unterschieden, für die die medikamentöse Therapie ausgeschöpft ist. Für beide Patientengruppen liegen im Vergleich zum Beschluss vom 9. März 2016 neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor.

Im Nachgang zum Antrag auf Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom 26. Oktober 2017 wurde das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Repatha® mit Zulassungsentscheidung vom 8. Mai 2018 im laufenden Nutzenbewertungsverfahren ergänzt. Die wissenschaftliche Diskussion zu der Anwendungsgebietserweiterung wurde mit dem entsprechenden EPAR am 29. Mai 2018 veröffentlicht. Die Anpassung des Anwendungsgebietes umfasste die Streichung des Satzes *„Die Wirkung von Repatha® auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.“* sowie die Ergänzung in Bezug auf die Anwendung bei Patienten mit bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen: *„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: […]*“.

Diese größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 basiert auf der FOURIER-Studie, die auch Grundlage der vorliegenden Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist. Die vom neuen Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation überschneidet sich in Teilen mit dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet, nämlich für die 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.

Der Unterschied zwischen den Indikationen ist primär darin zu sehen, dass die Formulierung im ursprünglichen Anwendungsgebiet ausschließlich auf Patienten mit primärer Hypercholesterinämie/ gemischter Dyslipidämie abzielt, deren LDL – C – Zielwerte unabhängig vom Vorhandensein atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen mit maximal tolerierten Statindosen nicht erreicht werden und das neu ergänzte Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen umfasst. Bei diesen Patienten können laut Anwendungsgebiet die LDL – C Werte weiter gesenkt werden, unabhängig davon, ob ein bestimmter LDL- Zielwert bereits erreicht ist oder ob eine primäre Hypercholesterinämie vorliegt.

Somit umfasst das neue Anwendungsgebiet gemäß EPAR zusätzlich Patienten, die ggf. keine primäre Hypercholesterinämie, aber einen Bedarf für eine weitere LDL-C-Reduktion haben.

Das neue Anwendungsgebiet ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens und ist daher außer Betracht zu lassen. Aufgreifkriterium für die Durchführung der erneuten Nutzenbewertung von Evolocumab ist ausschließlich der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und beschränkt sich demzufolge auf das Anwendungsgebiet, für das ein Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V am 9. März 2016 gefasst wurde.

Evolocumab ist unabhängig davon aufgrund des geltenden Verordnungsausschlusses in der AM-RL Anlage III Nr. 35 a in dem neuen Anwendungsgebiet derzeit nicht erstattungsfähig, solange es mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt:

  maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

- für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen (außer Alirocumab) zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

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

<u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u>

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.

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

zu 1. Zur Behandlung der Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als

Cholesterinresorptionshemmer und PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab) infrage. Arzneimittel, die Nicotinsäure(derivate) enthalten, sind in Europa nicht mehr zugelassen. Evolocumab ist der zu bewertende Wirkstoff und kommt somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren in Frage.

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 vor.

- Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL)
- Es bestehen Verordnungseinschränkungen und – ausschlüsse für verschreibungspflichtige Arzneimittel in der vorliegenden Indikation. Die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III konkretisiert die Ausnahmen des Verordnungsausschlusses verschreibungspflichtiger Lipidsenker bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren). Für Evolocumab (für heterozygot familiär und nicht-familiäre als auch für homozygote familiäre Hypercholesterinämie) und Alirocumab (nur heterozygot familiäre und nicht-familiäre Hypercholesterinämie) liegt eine Verordnungseinschränkung vor. Sie sind nicht verordnungsfähig, solange eine Therapie mit diesen Wirkstoffen mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.
- Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang I – anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

- Es liegt für das in diesem Verfahren zu betrachtende Anwendungsgebiet ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016) und Alirocumab vom 4. Mai 2016 vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte für keinen Wirkstoff belegt werden.

zu 4.
Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Statine sind der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 zugeordnet.
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 in Kombination mit Simvastatin liegt mit der IMPROVE-IT – Studie[2] eine kardiovaskuläre Endpunkt – Studie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt.
Auf Basis der Zulassung können jedoch insbesondere Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezitimib eingesetzt werden. Nicht- Statin - Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für 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. Die Patientengruppe, für die eine Statintherapie nicht in Frage kommt, ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens.

Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt laut Leitlinienempfehlung die LDL-Apherese ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie die nächste Option der Therapieeskalation dar. Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, gilt sie als eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode. Für die LDL – Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vgl. zum Beschluss vom 9. März 2016

Im Lichte des Stellungnahmeverfahrens, unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz und der Verordnungseinschränkung für Evolocumab und Alirocumab können die PCSK9 Inhibitoren eine Alternative zur LDL - Apherese darstellen und sind somit weitere Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Da Evolocumab der zu bewertende Wirkstoff ist, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Verfahren der Nutzenbewertung der Wirkstoff Alirocumab ergänzend zur LDL – Apherese bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien wie folgt bewertet:

a1) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

[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.

a1.1) 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:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a1.2) 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:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer 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 diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der LDL-Apherese:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zu Patientengruppe a1)

In der ursprünglichen Patientenpopulation a1) sind Patientinnen und Patienten mit und ohne atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen enthalten. In die FOURIER – Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen. Da in dieser Studie Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis der FOURIER-Studie auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten mit bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen erfolgen.

Der G-BA hat daher eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit und ohne 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, vorgenommen.

Zu a1.1) 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:

Es liegen für diese Teilpopulation keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor. Die Bewertung entspricht der Bewertung aus dem Beschluss vom 9. März 2016. Insoweit wird deshalb auf die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss verwiesen.

Zu a 1.2) 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:

Studienbeschreibung: FOURIER-Studie

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien in der Patientengruppe „Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt“ legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie FOURIER vor. Die Studie wurde multizentrisch weltweit durchgeführt, wobei ca. 63 % der Patientinnen und Patienten aus Europa, 17% aus Nordamerika, 7 % aus Lateinamerika und 14% aus Asien/ Pazifikregion kamen.
In die Studie wurden 27 654 Patientinnen und Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung (z.B. vorheriger Myokardinfarkt, nicht hämorrhagischer Schlaganfall oder symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit) und mindestens einem weiteren sehr hohen[3] oder mindestens zwei weiteren sonstigen Risikofaktoren[4] eingeschlossenen. Im Mittel hatten die Patientinnen und Patienten bei Einschluss in die Studie einen LDL-C Wert von etwa 98 mg/ dl. Nach einer maximal 15 Wochen dauernden Präbehandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten auf eine patientenindividuell optimierte lipidsenkende Therapie eingestellt werden sollten und nach 4 wöchiger stabiler lipidsenkender Therapie die LDL-C-Werte ≥ 70 mg/dl oder Nicht- HDL-C-Werte ≥ 100 mg/dl lagen, wurden sie im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Evolocumab oder Placebo randomisiert, jeweils in Kombination mit der stabilen lipidsenkenden Hintergrundtherapie.
Die Einstellung auf die patientenindividuell optimale lipidsenkende Therapie, sofern nach Ansicht der Ärztin oder des Arztes diese noch nicht gegeben war, sollte übereinstimmend mit den Leitlinien der lokalen Fachgesellschaften erfolgen. Für die Anpassung der Statindosis wurden folgende Empfehlungen gegeben: mindestens 20 mg täglich Atorvastatin oder Äquivalent (Simvastatin 40 mg, Rosuvastatin 5 mg, Pitavastatin 4 mg) bis zu ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent (Simvastatin 80 mg, Rosuvastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg), sofern diese Dosierung lokal zugelassen war. Ezetimib und weitere lipidsenkende Arzneistoffe (außer andere PCSK9-Inhibitoren, Mipomersen, Lomitapid, andere Fibrate als Fenofibrat) konnten ergänzend zur Statintherapie gegeben werden. Sofern Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht mit einer Dosis von ≥ 40 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) behandelt wurden und einen LDL-C Wert von ≥ 100 mg/dl hatten, musste die Prüfärztin oder der Prüfarzt die Gründe dafür angeben, dass eine höhere Dosis nicht angemessen war (z. B. Ablehnung durch Patientin oder Patient, Unverträglichkeit einer höheren Dosis, Dosis im jeweiligen Land nicht verfügbar, andere bedeutsame Bedenken). Eine weitere Option für die Begründung keiner weiteren Dosissteigerung konnte unter bestimmten Bedingungen auch das Erreichen der Zielwerte sein: „*At Lipid Goal*“. Der Unternehmer hat keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten gegeben, für die die einzelnen Gründe zutrafen.
Während des Studienverlaufs musste die lipidsenkende Hintergrundtherapie weitestgehend unverändert fortgeführt werden und es durften keine weiteren Therapien eingesetzt werden, die nicht bereits vor der Randomisierung gegeben wurden. Ausschließlich die zusätzliche

[3] sehr hohe Risikofaktoren sind: Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, Alter ≥ 65 Jahre, MI oder nicht hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Screening, zusätzliche Diagnose eines MI oder eines nicht hämorrhagischen Schlaganfalls ausgenommen des qualifizierenden Ereignisses, aktives Rauchen (täglich), Vorgeschichte einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

[4] sonstige Risikofaktoren sind: Vorgeschichte einer nicht durch einen MI bedingten koronaren Revaskularisation, bestehende koronare Herzerkrankung mit ≥ 40 % Stenose in ≥ 2 großen Gefäßen, männliche Patienten mit HDL-C-Wert < 40 mg/dl und weibliche Patienten mit HDL-C-Wert < 50 mg/dl im Screening, hsCRP-Wert > 2,0 mg/l im Screening, finaler LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl oder Nicht-HDL-C-Wert ≥ 160 mg/dl im Screening, metabolisches Syndrom

Gabe von 10 mg Ezetimib täglich konnte beim Auftreten eines akuten Koronarsyndroms nach Randomisierung in Rücksprache mit dem pharmazeutischen Unternehmer oder dessen Beauftragten erwogen werden.
Die Studie war ereignisgesteuert und endete sobald 1630 Ereignisse im sekundären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall) aufgetreten sind. Die Beobachtungsdauer in der Studie belief sich auf etwa 26 Monate.

Evolocumab wurde in der Studie entsprechend den Empfehlungen der Fachinformation dosiert. Sofern keine Statinintoleranz besteht bzw. Statine nicht kontraindiziert sind, ist Evolocumab zusätzlich zu einem Statin einzusetzen.

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung ist die Anwendungsvoraussetzung von Evolocumab in Kombination mit einem Statin, dass mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden.

Vor Randomisierung sollte die lipidsenkende Therapie während einer Prä-Behandlungsphase durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell stabilisiert werden, so dass bei Einschluss in die Studie die Patientinnen und Patienten zumindest eine tägliche Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent[5] eingenommen haben. Als Empfehlung war eine tägliche Statindosis von ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent anzustreben. Durch das Studienprotokoll war jedoch die maximale Dosierung der Statine nicht begrenzt und bis zur maximal zugelassenen Dosierung, je nach nationalem Zulassungsstatus, möglich.

Sofern der Empfehlung von ≥ 40 mg Atorvastatin nicht entsprochen werden konnte, musste der Arzt bei einem LDL-C-Spiegel von > 100 mg/dl den Verzicht auf eine weitere Dosissteigerung begründen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten war keine Begründung erforderlich. Somit ist unklar, ob

- bei Patienten mit einer Statindosierung von 20 mg Atorvastatin und LDL-C < 100 mg/dl aber auch
- bei Patienten mit einer Statindosierung von 40 mg Atorvastatin unabhängig von ihrem LDL-C Wert

eine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Dosierungsstufe (z. B. 40 oder 80 mg Atorvastatin) noch möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Informationen darüber, ob die maximal tolerierte Statindosis erreicht war oder aus welchem anderen Grund von einer weiteren Intensivierung der Statintherapie abgesehen wurde, liegen in diesen Fällen nicht vor.

Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass nur bei etwa 34 % der Patientenpopulation mit Sicherheit von einer maximal tolerierten Statindosis ausgegangen werden kann. Etwa 29 % erhielten eine maximal mögliche Statindosis und weitere 5 % erhielten eine Kombinationstherapie von einem Statin und Ezetimib, so dass auch diese Patienten, geht man von einem zulassungskonformen Einsatz von Ezetimib aus, eine maximal tolerierte Statindosis erhielten.

Darüber hinaus konnte bei Patientinnen und Patienten, die nur eine Dosis von 20 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) erhielten und einen LDL-C Wert von ≥ 100 mg/dl hatten als Begründung für die Beibehaltung der Dosierung angegeben werden, dass die individuell anzustrebenden LDL-C-Werte erreicht worden sind. Die Begründung für diesen Zielwert, und bei welchem Anteil der Patienten (auch unter anderen Statindosierungen und LDL-C-Werten) dieser bereits erreicht wurde, ist nicht angegeben. Dies ist insbesondere kritisch zu sehen, da die Anwendungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter

[5] 20 mg Atorvastatin Äquivalent entsprechen 40 mg Simvastatin, 5 mg Rosuvastatin oder 4 mg Pitavastatin

Dyslipidämie ist, dass mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Patientinnen und Patienten, bei denen die LDL-Ziele als erreicht angesehen werden können, erfüllen nicht die Zulassungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin in der hier zu betrachtenden Patientengruppe.

Es ist nicht für alle Patientinnen und Patienten - z. B. aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten - zu erwarten, dass eine maximale Statindosierung angezeigt ist. Es liegen jedoch keine weitergehenden Informationen darüber vor, ob im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägungsentscheidung zwischen einem zusätzlichen lipidsenkenden Effekt und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen durch eine weitere Dosissteigerung von einer weiteren Intensivierung der lipidsenkenden Therapie abgesehen wurde oder welche anderen Gründe gegen eine Dosissteigerung sprachen.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass nicht hinreichend sichergestellt erscheint, ob alle Patienten tatsächlich eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Gemäß EPAR wurden in die Studie zweitausend Patienten (ca. 7%) eingeschlossen, die einen niedrigeren LDL-C-Wert aufwiesen als die Einschlusskriterien es vorschrieben (> 70 mg/dL) Insbesondere bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass entweder keine Hypercholesterinämie mehr vorlag oder dass die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C- Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erreicht worden sind.

Vergleichstherapie

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde festgelegt, dass für die Bestimmung des Zusatznutzens von Evolocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Lediglich 5 % erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Statin und Ezetimib, knapp 3 % Fibrate, 0,5 % Nikotinsäurederivate und 0,1 % Anionenaustauscher. Im Placeboarm fand nur bei 1 % der Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Statintherapie und bei 1,1 % ein Therapiebeginn mit Ezetimib statt. Gerade weil die Patientenpopulation die maximal tolerierte Statindosis erhalten haben müssten und die LDL-C-Werte als nicht erreicht anzusehen waren, kämen insbesondere bei diesen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, verstärkt in Frage. Ezetimib sollte gemäß Studienprotokoll jedoch nur bei neuauftretendem akuten Koronarsyndrom hinzugefügt werden, nicht aber zur weiteren LDL-C-Senkung.

Für einen fairen Vergleich von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die Anpassung der lipidsenkenden Therapie, gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren, nicht ausreichend angemessen. (siehe Empfehlung ESC/EAS Guideline[6]). Somit war eine weitere Optimierung der lipidsenkenden Therapie im Vergleichsarm der FOURIER-Studie nicht unmittelbar gegeben, sondern blieb während der gesamten Studie bis zu 48 Monaten lang in beiden Therapiearmen nahezu unverändert.

Selbst unter der Annahme, dass im Vergleichsarm für einen relevanten Teil der Patienten eine näherungsweise optimierte Therapie eingesetzt wurde und auch die Statindosierung für ausreichenden Teil der Patienten als maximal tolerierte Statindosis anzusehen wäre, da

[6] Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272

in der Präbehandlungsphase keine stärkere Anpassung der lipidsenkenden Therapie stattfand, unterliegen die Ergebnisse der FOURIER-Studie deutlichen Limitationen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der FOURIER – Studie dargestellt.

Studienergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität wurde im Studienprotokoll als Tod jeglicher Ursache beschrieben und war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens, unabhängig von der Todesursache. Der Endpunkt umfasste Todesereignisse sowohl kardiovaskulärer als auch nicht-kardiovaskulärer Ursachen, sowie Ereignisse deren Ursache nicht eindeutig zuzuordnen waren. Es zeigte sich zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied.

Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

Die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod war definiert als Zeit von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse:

- akuter Myokardinfarkt
- plötzlicher Herztod
- Schlaganfall
- Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe
- kardiovaskuläre Blutungen
- andere Ursachen mit spezifischem kardiovaskulären Zusammenhang (z.B. Lungenembolie oder pAVK)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Der Endpunkt war zudem Bestandteil des kombinierten primären und sekundären Endpunktes.

Zwischenfazit Mortalität

In der Kategorie Mortalität zeigen sich in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei zeigen sich sowohl für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod als auch im Endpunkt Gesamtmortalität entgegengerichtete Effektschätzer für die Subgruppen Nordamerika und Europa. Diese Effektschätzer liegen in beiden Endpunkten für Europa zuungunsten von Evolocumab, während sie für Nordamerika Unterschiede zugunsten von Evolocumab zeigen. (siehe IQWiG Dossierbewertung A18-19 Anhang A)

Morbidität

Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, *Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronaren Revaskularisation*

Hierbei handelt es sich um den primär erhobenen Kombinationsendpunkt (definiert als Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Schlaganfall, zur Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronaren Revaskularisation). Dieser kombinierte Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht weiter herangezogen, da er zum einen Komponenten mit unterschiedlicher klinischer Bedeutung vereint (Mortalität hat für den Patienten eine andere Bedeutung und Schwere als beispielsweise eine Hospitalisierung) und zum anderen bei der Komponente zu den koronaren Revaskularisationen nicht nachvollziehbar war, inwiefern diese dringend indiziert waren. Dieser kombinierte Endpunkt beinhaltet keine über die anderen Endpunkte hinausgehenden Informationen und bleibt somit für die Nutzenbewertung unberücksichtigt.

Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall

Hierbei handelt es sich um den sekundär erhobenen Kombinationsendpunkt (definiert als Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Evolocumab vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich die geografische Region als relevanter Effektmodifikator. Für Europa und Lateinamerika liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, während sich für Nordamerika und den asiatisch-pazifischen Raum ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Evolocumab gegenüber Placebo zeigt.
Die genauen Ursachen für dieses Resultat sind unklar: einerseits könnte das Ergebnis auf unterschiedliche Versorgungsstandards in den Regionen in Bezug auf die lipidsenkende Hintergrundtherapie hinweisen oder auf ein unterschiedliches Basisrisiko (Hinweise darauf zeigen sich in einer unterschiedlichen Rate an Myokardinfarkten je nach Region im Kontrollarm; Nordamerika 7,4 % vs. Europa 4,3 %). Informationen zur Hintergrundtherapie nach Regionen liegen nicht vor, um diese Feststellung möglicherweise zu erklären. Zwar weist auch die geografische Region „Europa“ selbst einen sehr heterogenen Versorgungsstandard auf, jedoch bleibt unklar, ob eher die Ergebnisse der Region Nordamerika oder der Region Europa dem deutschen Versorgungskontext ähneln.

Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes werden separat dargestellt, da das statistisch signifikante Ergebnis vorwiegend durch nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle getrieben wird und nicht durch den Endpunkt kardiovaskulärer Tod.

tödlicher MI und nicht tödlicher MI
Der Endpunkt war definiert als Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (MI) von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch einen Myokardinfarkt oder des Eintretens eines nicht-tödlichen Myokardinfarktes (Spontaner Myokardinfarkt, Myokardinfarkt nach ischämischer Unterversorgung, Tödlicher Myokardinfarkt (ohne Biomarker), Myokardinfarkt bedingt durch PCI, Stent-Thrombose, Restenoisierung oder Koronararterien-Bypass).
Es zeigen sich für den kombinierten Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Evolocumab in Kombination mit Statinen.
Es ist jedoch auch für diesen Endpunkt anzumerken, dass der Effekt für die Subgruppen Nordamerika (HR:0,57 [0,44; 0,74]) deutlich größer ist als für die Subgruppe Europa (HR:0,83 [0,71; 0,97]).
Neben einer zusammenfassenden Betrachtung wurde das Eintreten eines Myokardinfarktes auch gesondert nach tödlichem und nach nicht-tödlichem Vorfall ausgewertet.
Bei tödlichen Myokardinfarkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und bei nicht-tödlichen Myokardinfarkten zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Evolocumab gegenüber dem Vergleichsarm. Unter Evolocumab traten in der Gesamtpopulation statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Myokardinfarkte auf als im Vergleichsarm (3,3% vs. 4.5 %; HR:0,72 [0,64; 0,82]; p=<0,001).

tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Schlaganfall
Der Endpunkt war definiert als Zeit bis zum ersten Schlaganfall (hämorrhagisch oder nicht-hämorrhagisch) von Studienbeginn bis zum Tag des Versterbens durch einen Schlaganfall oder des Eintretens eines nicht-tödlichen Schlaganfalls.

Neben einer zusammenfassenden Betrachtung wurde das Eintreten eines Schlaganfalls auch gesondert nach tödlichem und nach nicht-tödlichem Vorfall ausgewertet. Es zeigen sich für den kombinierten Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Evolocumab in Kombination mit Statinen.

Bei tödlichen Schlaganfällen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und bei nicht-tödlichen Schlaganfällen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Evolocumab

gegenüber dem Vergleichsarm. Unter Evolocumab traten statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Schlaganfälle auf als im Vergleichsarm (1,3 % vs. 1.5 %; HR: 0,76 [0,62; 0,92]; p=0,006).

Transitorische ischämische Attacke (TIA)
Das Auftreten von TIAs wurde als sekundärer Endpunkt im Rahmen der Studie mit erhoben. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.
LDL-C zu Woche 120 (mg/dl)
Die Veränderung des LDL-C-Wertes von Studienbeginn bis zu Woche 120 nach Beginn der lipidsenkenden Behandlung wurde durch die absolute und prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes beschrieben. Es zeigt sich eine statistisch signifikante stärkere Senkung des LDL-C –Wertes von im Mittel um 52,2 mg/dl unter Evolocumab als im Vergleichsarm.

Die LDL-C-Werte werden ergänzend dargestellt. Es handelt sich dabei um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird. Angaben zur Begründung zur Vorlage des Surrogatendpunktes wurden im Dossier nicht vorgelegt.

Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina Pectoris oder aufgrund Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
Der Endpunkt Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina pectoris erfasst die Zeit von Studienbeginn bis zum Tag der Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.
Eine Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris lag vor, wenn Angina pectoris oder äquivalente Symptome die Einlieferung ins Krankenhaus binnen 24 Stunden bedingte und einen mindestens 24-stündigen Aufenthalt zur Folge hatte. Voraussetzung waren außerdem definierte Auffälligkeiten im EKG und im Blutbild (kardiale Biomarker) sowie der Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes.

Der Endpunkt Krankenhausaufenthalt aufgrund Verschlechterung einer Herzinsuffizienz wurde als sekundärer Endpunkt im Rahmen der Studie mit erhoben und erfasst die Zeit von Studienbeginn bis zum Tag der Hospitalisierung wegen Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

Es zeigen sich in beiden Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

<u>Zwischenfazit Mortalität/ Morbidität</u>

Während sich in Bezug auf die Mortalität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, zeigen sich für die Endpunkte nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle statistisch signifikante Unterschiede zugunsten für Evolocumab. Die hierbei vorliegenden moderaten absoluten Risikoreduktionen für die Gesamtpopulation bewegen sich in einem Bereich, den der G-BA, unabhängig von den oben ausgeführten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT, als mehr als geringfügig aber nicht bedeutsam bewertet. Jedoch schränken die heterogenen Ergebnisse in den Regionen Nordamerika und Europa die Interpretation der Ergebnisse im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ein. Die absoluten und relativen Größenordnungen der Effekte im Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall zeigten für Nordamerika einen deutlicheren Unterschied zu Gunsten für Evolocumab, der sich für Europa nicht zeigte. In allen anderen patientenrelevanten Morbiditätsparametern zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUE; Abbruch wegen UE

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs/ UEs von besonderem Interesse

Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seinem Dossier statistisch signifikante Unterschiede für die UEs von besonderem Interesse „hypersensitivitätsbezogene Ereignisse“ und „UE an der Einstichstelle“ an, die im Interventionsarm häufiger auftraten als im Kontrollarm. In Bezug auf „demyelinationsbezogene Ereignisse“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten für den Evolocumab -Arm. Es bleibt jedoch unklar, welche Relevanz diese Ereignisse haben. Bei Betrachtung der Gesamtübersicht der UEs nach SOC und PT zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einem Statin (mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie FOURIER als neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor. Die Studie weist für die Fragestellung der Nutzenbewertung erhebliche methodische Limitationen auf.

Zum einen ist anhand der zur Verfügung gestellten Informationen nicht mit Sicherheit festzustellen, ob alle Patientinnen und Patienten eine maximal tolerierte Statin-Therapie vor Initiierung einer Evolocumab-Therapie erhalten haben. Nur bei etwa einem Drittel der Patienten ist diese Voraussetzung mit Sicherheit erfüllt, da die maximale Statindosierung gegeben wurde. Auch wenn nicht alle Patientinnen und Patienten für maximale Statindosierungen in Frage kommen würden, so sind keine Angaben in ausreichendem Maße darüber verfügbar, aus welchen Gründen bei einer niedrigen oder mittleren Statindosierung keine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Stufe möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Zudem wurden in die Studie auch Patienten eingeschlossen, bei denen das individuelle LDL-C-Ziel mit der gegebenen Statindosierung sehr wahrscheinlich bereits erreicht wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist Evolocumab nicht gemäß des zu bewertenden Anwendungsgebietes nicht eingesetzt worden. Es ist unklar, bei welchem Anteil der Patienten dies der Fall war.

Des Weiteren ist fraglich, inwiefern die Behandlung im Vergleichsarm der FOURIER-Studie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Während der gesamten Studie blieb die lipidsenkende Therapie in beiden Therapiearmen unverändert. Das bedeutet, dass, selbst wenn sich eine Teilpopulation abgrenzen ließe, die gemäß Zulassung von Evolocumab zuvor eine maximal tolerierbare Statintherapie erhalten hatte, ausschließlich im Evolocumab–Arm bei allen Patienten eine zusätzliche lipidsenkende Therapie initiiert wurde, hingegen im Vergleichsarm die Patienten weitestgehend auf ihrer zuvor unzureichenden Therapie verblieben. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation jedoch um Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren handelt, die ihre LDL-C –Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker kritisch zu sehen.

Bei Prüfung der Studienergebnisse lässt sich feststellen, dass unter Evolocumab in der Gesamtpopulation der Studie statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle auftraten als im Vergleichsarm. Die gezeigten Effekte für die Gesamtpopulation sind, unabhängig von den oben genannten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT, jedoch in ihrem Ausmaß zwar mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam einzustufen. Jedoch zeigen sich relevante Unterschiede in der Größenordnung der Effekte in Abhängigkeit von der geografischen Region.
So liegt für Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied beim kombinierten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ vor, welcher sich für die Region Europa, in die deutlich mehr Patienten eingeschlossen waren, nicht zeigt.

Diese heterogenen Ergebnisse stellen die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext zusätzlich in Frage.

Für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte wie Mortalität, weitere Morbiditätsendpunkte und Nebenwirkungen liegen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass aufgrund der Anwendungsvoraussetzungen von Evolocumab, die eingeschlossenen Patientenpopulation nur teilweise der Zulassung von Evolocumab entspricht und im Vergleichsarm die zweckmäßige Vergleichstherapie nur unvollständig umgesetzt wurde. Zudem sind die Effekte in der Studie je nach geografischer Region derart unterschiedlich ausgeprägt, dass sich die Ergebnisse, unabhängig von den oben genannten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT nicht unkritisch auf die deutsche Versorgungspraxis übertragen lassen. In der Gesamtschau lässt sich daher ein Zusatznutzen nicht valide ableiten.

Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie ist somit nicht belegt.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat als neue wissenschaftliche Erkenntnisse die Studie APHERESE zum Nachweis des Zusatznutzens eingereicht. Die Studie ist zweiphasig und teilt sich in eine randomisierte Phase von 6 Wochen und eine 18-wöchige einarmige Folgephase mit einer Evolocumab – Behandlung für alle Patienten. Die eingeschlossenen 39 Patientinnen und Patienten, die 1:1 auf die Studienarme Evolocumab (2-wöchentliche Gabe) oder LDL-Apherese (wöchentlich oder 2-wöchentlich) randomisiert wurden, hatten alle bereits seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening eine LDL-Apherese erhalten. Die lipidsenkende medikamentöse Hintergrundtherapie wurde während der Studie fortgeführt und blieb gemäß Studienprotokoll während der gesamten Dauer der APHERESE-Studie unverändert. Patientinnen und Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht eingeschlossen. Neben der Erfassung von Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde in der Studie primär untersucht, inwiefern durch die Behandlung mit Evolocumab eine LDL-Apherese nach 4 Wochen vermieden werden kann. Eine Lipidapherese war nur dann indiziert, wenn der LDL-C-Wert in Woche 4 über ≥ 100 mg/dl lag. Alle Patienten, die in Woche 4 einen LDL-C-Wert <100mg/dl erreichten, mussten sich demnach keiner Lipidapherese unterziehen und hatten folglich den primären Endpunkt der Studie „Vermeidung der Lipidapherese“ in Woche 5 und 6 erreicht.

Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der Hypercholesterinämie sowie der damit verbundenen dauerhaften kontinuierlichen Gabe von Evolocumab bzw. des dauerhaften Bedarfes der Patientinnen und Patienten für eine LDL – Apherese, wird die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um Aussagen aus der Studie zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. LDL – Apherese ableiten zu können. Um beurteilen zu können, welche

langfristigen Effekte bei einem andauernden Verzicht auf eine LDL-Apherese erreicht werden können und ob die festgestellte „Vermeidung der Lipidapherese“ tatsächlich dauerhaft anhält, wäre eine deutlich längere Studiendauer erforderlich gewesen. Somit wird die Studie aufgrund der zu kurzen Dauer nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung gemäß den Anwendungsvoraussetzungen nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für die LDL – Apherese keine weiteren Optionen hätten, mit medikamentösen und diätetischen Maßnahmen eine weitere Lipidsenkung zu erreichen (therapierefraktärer Verlauf). In diesen Fällen ist die LDL – Apherese als „ultima – ratio“- Therapieoption einzusetzen. Die Richtlinie des G-BA regelt die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Es ist jedoch aus den Angaben der Studie nicht ersichtlich, dass diese Voraussetzungen erfüllt waren. Das Kriterium, dass die Patientinnen und Patienten bereits eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben, war kein Einschlusskriterium der Studie. 17,9 % der Patientinnen und Patienten erhielten gar keine medikamentöse lipidsenkende Therapie. Von den Patienten, die eine Statintherapie als lipidsenkende Therapie erhielten, entsprach bei über 50 % der Patienten die Dosis entweder einer “low intensity“ (15,4 %) oder nur der Hälfte der maximal möglichen Statindosis (46,2 %). Nur für einen Teil der Patienten liegt die Begründung vor, dass eine höhere Dosierung aufgrund einer Statinintoleranz nicht möglich war. Die Patienten erhielten neben Statinen auch weitere Lipidsenker, aber Informationen darüber, ob diese Lipidsenker allein, zusätzlich zur Statintherapie oder gar in Kombination gegeben wurden, liegen nicht vor.

Somit ist unklar, ob ggf. bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten die LDL-Apherese nicht als Ultima Ratio eingesetzt wurde oder ob aufgrund der Behandlung mit LDL-Apherese die medikamentöse Behandlung reduziert wurde. Das primäre Ziel der APHERESE-Studie war aber bei Erreichen eines LDL- Zielwertes, die Apherese abzusetzen. Es wäre somit für einen fairen Vergleich sinnvoll gewesen, durch die Option der Eskalation der medikamentösen Therapie im LDL-Apherese- Arm, eine Reduktion der LDL-Apheresen in diesem Arm ebenso zu ermöglichen.

Fazit:
Zum Nachweis des Zusatznutzens reicht der pharmazeutische Unternehmer die Studie APHERESE ein. Dabei handelt es sich um eine 6-wöchige vergleichende Studie, in der Evolocumab in Vergleich zu einer LDL – Apherese mit dem primären Ziel untersucht wurde, auf eine Apherese zu verzichten. Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der Hypercholesterinämie sowie der damit verbundenen dauerhaften kontinuierlichen Gabe von Evolocumab bzw. des dauerhaften Bedarfes der Patientinnen und Patienten für eine LDL – Apherese, wird die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um Aussagen aus der Studie zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. LDL – Apherese ableiten zu können. Um beurteilen zu können, welche langfristigen Effekte mit einem andauernden Verzicht auf eine LDL-Apherese bzw. einer Reduktion der Apheresefrequenz erreicht werden können, wäre eine deutlich längere Studiendauer erforderlich gewesen. Zudem ist aufgrund der kurzen Studiendauer unklar, ob der gemessene Effekt „Vermeidung der Lipidapherese“ tatsächlich dauerhaft anhält. Neben der längeren vergleichenden Erhebung der Lebensqualität wäre zudem die Erfassung weiterer patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte, zur Beurteilung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zu einer LDL-Apherese erforderlich.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.
Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber einer LDL – Apherese ist folglich nicht belegt worden.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Herleitungen zu den Patientenzahlen im Dossier sind als Überschätzung zu bewerten.

Insbesondere ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Selektion der Zielgruppe für die Patientenpopulation a1) nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Unklar ist beispielsweise die Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe sowie die Bestimmung der Statindosierung.

In die Analyse zu den Patientenzahlen wurden auch Patienten mit niedrigeren Statin-Dosierungen sowie einer Therapie mit weiteren Statine berücksichtigt werden, das der pharmazeutische Unternehmer Statindosierungen mit äquivalenten LDL-C-Senkungspotentialen in die Auswertungen mit einbezieht. So geht der Unternehmer beispielsweise davon aus, dass Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 80 mg/dl und einer Therapie mit 40 mg Simvastatin auch bei einer Maximierung der Dosis nicht einen LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl erreichen und somit für Evolocumab infrage kommen würde. Auch wenn die tolerierten Statindosen unter den maximal zugelassenen Dosierungen liegen können, sind diese Annahmen doch mit starken Unsicherheiten hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer individuellen Zielwerterreichung behaftet.

Aufgrund der genannten Unsicherheiten und der fehlenden Begründung, dass sich im Vergleich zum Beschluss vom 9. März 2016 die Datengrundlage zur Herleitung der Patientenzahlen in einer Art geändert hat, dass die Patientenzahlen in einem relevanten Ausmaß angepasst werden müssen, werden für den vorliegenden Beschluss dieselben Patientenzahlen, wie dem Beschluss vom 9. März 2016 zu Grunde gelegt.

Die Patientenzahlen für die Gruppe a3) erscheinen jedoch unterschätzt. Die Anzahl der Patienten, die tatsächlich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten, kann als Untergrenze für die Patientengruppe a3) herangezogen werden. Da jedoch nicht auszuschließen ist, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die für eine LDL-Apheresebehandlung infrage kommen, auch eine erhalten, kann die Obergrenze deutlich höher liegen. Um zu ermitteln, bei welchen Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wäre ggf. eine Betrachtung der Therapie und der LDL-C-Werte über einen bestimmten Zeitraum erforderlich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Repatha® (Wirkstoff: Evolocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf

Die Verordnungseinschränkung für Evolocumab der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35 a ist zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2018).

Kosten der Arzneimittel:

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.

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. Auf die Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

Zu bewertendes Arzneimittel Evolocumab:

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Evolocumab für die Behandlung primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bei Erwachsenen entweder 140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg einmal pro Monat. Die Dosen sind klinisch gleichwertig. Es sind unterschiedliche Wirkstärken von Evolocumab verfügbar: 140 mg Injektionslösung im Fertigpen (Dosierung alle zwei Wochen) und 420 mg Injektionslösung in einer Patrone (Dosierung einmal pro Monat).

Bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, kann Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien gegeben werden.

Folgende Wirkstoffe aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder der gemischten Dyslipidämie zur Wahl: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Die Statine sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Die Berechnung erfolgte am Beispiel Simvastatin. Der Dosierungsbereich ist 5 mg – 80 mg pro Tag. Da aber im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare Statin-Dosis vorauszusetzen ist, wird für die Kostenkalkulation näherungsweise die Spanne des Dosierungsbereiches auf 40 mg bis 80 mg eingegrenzt. Eine Filmtablette enthält 40 mg bzw. 80 mg Simvastatin. Dementsprechend muss zusätzlich zu Evolocumab eine Filmtablette Simvastatin pro Tag eingenommen werden.

Für Therapieoption Evolocumab in Kombination mit einem Statin ergibt sich eine Kostenspanne

- von 420 mg Evolocumab einmal im Monat mit 40 mg Simvastatin einmal täglich
- bis 140 mg Evolocumab alle zwei Wochen mit 80 mg Simvastatin einmal täglich.

Für Therapieoption Evolocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien ergibt sich eine Kostenspanne

- von 420 mg Evolocumab einmal im Monat mit 40 mg Simvastatin und 10 mg Ezetimib einmal täglich
  bis 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen mit 80 mg Simvastatin sowie 6 Tabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib einmal täglich. Das entspricht der der empfohlenen Dosis Ezetimib und der empfohlenen Maximaldosis Colesevelam bei Kombination mit einem Statin.

Als andere lipidsenkende Therapien stehen Colesevelam und Colestyramin (Anionenaustauscher), Ezetimib (Cholesterinresorptionshemmer) sowie Bezafibrat, Gemfibrozil und Fenofibrat (Fibrate) zur Wahl, wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird. Deshalb werden die Fibrate Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil nicht für die Kostendarstellung für die Kombinationstherapie mit Evolocumab herangezogen, sofern ein Statin angezeigt ist.

Eine Tablette enthält 10 mg Ezetimib. Ezetimib wird 1 x täglich dosiert.

Evolocumab kann bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien inklusive LDL-Apherese mit sowie ohne Statine gegeben werden. In der FOURIER Studie wurden Fibrate und Derivate außer Fenofibrat als Begleitmedikation ausgeschlossen. Auf Basis der FOURIER Studie wird deshalb ausschließlich Fenofibrat aus der Gruppe der Fibrate als Kombinationspartner ohne Statine berücksichtigt. Die tägliche Dosis von Fenofibrat ist 250 mg.

Für Therapieoption Evolocumab in Kombination mit einer anderen lipidsenkenden Therapie ohne Statin zusätzlich zur LDL-Apherese (siehe unten) ergibt sich eine Kostenspanne

- von 420 mg Evolocumab einmal im Monat mit 250 mg Fenofibrat einmal täglich
- bis 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen mit 7 Tabletten à 625 mg Colesevelam mit 10 mg Ezetimib einmal täglich. Hierbei entsprechen 7 Tabletten der empfohlenen Maximaldosis von Colesevelam ohne Kombination mit einem Statin.

Die LDL-Apherese erfolgt wöchentlich bis alle 2 Wochen. Die Kosten setzen sich zusammen aus der Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (EBM-Ziffer: 13620; 15,87 €) und der Sachkostenpauschale (869,20 – 1278,23 €).

<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>

Statine können als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie mit anderen lipid-senkenden Therapien gegeben werden (s.o.). Bei Unangemessenheit oder Unverträglichkeit von Statinen können diese anderen lipidsenkenden Therapien auch als Monotherapie eingesetzt oder untereinander kombiniert werden.

Analog zum bewertenden Arzneimittel ist die kostengünstigste Statintherapie 40 mg Simvastatin und die kostenintensivste Statintherapie 80 mg Simvastatin täglich. Die Spanne für die Statintherapie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien ergibt sich aus 40 mg Simvastatin mit 10 g Ezetimib täglich bis 80 mg Simvastatin mit 6 Tabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimb täglich.

Auch analog zum bewertenden Arzneimittel ist die kostengünstigste andere lipidsenkende Therapie ohne Statin 250 mg Fenofibrat täglich. Die kostenintensivste andere lipidsenkende Therapie ohne Statin ist 7 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam in Kombination mit 10 mg Ezetimib täglich. Hierbei entsprechen 7 Tabletten à 625 mg Colesevelam der empfohlenen Maximaldosis (als Monotherapie).

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese, Alirocumab als Monotherapie oder Alirocumab in Kombination mit der LDL-Apherese angezeigt. Die LDL-Apherese erfolgt wöchentlich bis alle 2 Wochen.

Die Anfangsdosis für Alirocumab beträgt 75 mg, die Maximaldosis 150 mg alle 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.

Mögliche Therapien hierbei wären 75 bis 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen als Monotherapie, 75 bis 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen in Kombination mit einer begleitenden medikamentösen Therapie (40 bis 80 mg Simvastatin, 40 mg Simvastatin in Kombination mit 10 mg Ezetimbib, 80 mg Simvastatin in Kombination mit 6 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib, 250 mg Fenofibrat oder 7 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib täglich), LDL-Apherese 1 x wöchentlich bis alle 2 Wochen als Monotherapie, LDL-Apherese 1 x wöchentlich bis alle 2 Wochen mit begleitender medikamentöser Therapie (40 bis 80 mg Simvastatin, 40 mg Simvastatin in Kombination mit 10 mg Ezetimbib, 80 mg Simvastatin in Kombination mit 6 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib, 250 mg Fenofibrat oder 7 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib täglich), 75 bis 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen in Kombination mit LDL-Apherese 1 x wöchentlich bis alle 2 Wochen oder 75 bis 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen in Kombination mit LDL-Apherese 1 x wöchentlich bis alle 2 Wochen und begleitender medikamentöser Therapie (40 bis 80 mg Simvastatin, 40 mg Simvastatin in Kombination mit 10 mg Ezetimbib, 80 mg Simvastatin in Kombination mit 6 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib, 250 mg Fenofibrat oder 7 Filmtabletten à 625 mg Colesevelam und 10 mg Ezetimib täglich).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evolocumab	Alle 2 Wochen	26	1	26
	1x monatlich	12	1	12
Colesevelam	1x täglich	365	1	365
Colestyramin	1x täglich 3x2 Beutel täglich	365	1	365
Ezetimib	1x täglich	365	1	365
Fenofibrat	1x täglich	365	1	365
Simvastatin	1x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a1)				
Colesevelam	1x täglich	365	1	365
Colestyramin		365	1	365
Ezetimib	1x täglich	365	1	365
Simvastatin	1x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a3)				
Alirocumab	Alle 2 Wochen	26	1	26
Colesevelam	1x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Colestyramin	1x täglich	365	1	365
Ezetimib	1x täglich	365	1	365
Fenofibrat	1x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	1x wöchentlich	52	1	52
	alle 2 Wochen	26	1	26
Simvastatin	1x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/ Tag	Einheiten/ Packung[7]	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evolocumab	140 mg	140 mg	6	26 Fertigpen
	420 mg	420 mg	3	12 Patronen
Colesevelam (Maximaldosis)	625 mg	3750 mg	180	2190 Filmtabletten
	625 mg	4375 mg	180	2555 Filmtabletten
Colestyramin (Minimaldosis)[8]	4 g	4 g	100	365 Dosisbeutel
Colestyramin (Maximaldosis)[8]	4 g	24 g	100	2190 Dosisbeutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100	365 Tabletten
Fenofibrat	250 mg	250 mg	100	365 Retardkapseln
Simvastatin	40 mg	40 mg	100	365 Filmtabletten
	80 mg	80 mg	100	365 Filmtabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a1)				
Colesevelam (Maximaldosis)	625 mg	3750 mg	180	2.190 Filmtabletten
Colestyramin (Minimaldosis)[8]	4 g	4 g	100	365 Dosisbeutel
Colestyramin (Maximaldosis)[8]	4 g	16 g	100	1.460 Dosisbeutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100	365 Tabletten

[8] Empfohlene Dosis laut Fachinformation: 1 – 4 Beutel (entsprechend 4 – 16 g) täglich.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/ Tag	Einheiten/ Packung[7]	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Simvastatin	40 mg	40 mg	100	365 Filmtabletten
	80 mg	80 mg	100	365 Filmtabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a3)				
Alirocumab	75 mg	75 mg	6	26 Fertigpen
	150 mg	150 mg	6	26 Fertigpen
Colesevelam (Maximaldosis)	625 mg	3750 mg	180	2.190 Filmtabletten
	625 mg	4375 mg	180	2.555 Filmtabletten
Colestyramin (Minimaldosis)[8]	4 g	4 g	100	365 Dosisbeutel
Colestyramin (Maximaldosis)[8]	4 g	24 g	100	2190 Dosisbeutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100	365 Tabletten
Fenofibrat	250 mg	250 mg	100	365 Retardkapseln
LDL-Apherese	-	-	-	-
Simvastatin	40 mg	40 mg	100	365 Filmtabletten
	80 mg	80 mg	100	365 Filmtabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evolocumab (140 mg)	1.969,41 €	1,77 €	0 €	1.967,64 €
Evolocumab (420 mg)	2.128,76 €	1,77 €	0 €	2.126,99 €
Colesevelam	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €
Colestyramin (4 g)[9]	66,41 €	1,77 €	4,38 €	60,26€
Ezetimib	55,10 €	1,77 €	2,09 €	51,24 €
Fenofibrat[9]	31,77 €	1,77 €	1,64 €	28,36 €

[9] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Simvastatin (40 mg)[9]	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €
Simvastatin (80 mg)[9]	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a1)				
Colesevelam	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €
Colestyramin (4 g)[9]	66,41 €	1,77 €	4,38 €	60,26 €
Ezetimib	55,10 €	1,77 €	2,09 €	51,24 €
Simvastatin (40 mg)[9]	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €
Simvastatin (80 mg)[9]	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a3)				
Alirocumab (75 mg)	1.928,97 €	1,77 €	0 €	1.927,20 €
Alirocumab (150 mg)	1.928,97 €	1,77 €	0 €	1.927,20 €
Colesevelam	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €
Colestyramin (4 g)[9]	66,41 €	1,77 €	4,38 €	60,26 €
Ezetimib	55,10 €	1,77 €	2,09 €	51,24 €
Fenofibrat[9]	31,77 €	1,77 €	1,64 €	28,36 €
LDL-Apherese[10]	-	-	-	885,07 €
	-	-	-	1294,10€
Simvastatin (40 mg)[9]	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €
Simvastatin (80 mg)[9]	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

[10] Die Kosten für die LDL-Apherese setzen sich zusammen aus der Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (EBM-Ziffer 13620; 15,87 €) und der Sachkostenpauschale (869,20 - 1278,23 €).

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Am 14. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Evolocumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Evolocumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juli 2018 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 21. August 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Juli 2018	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Juli 2018 14. August 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 6. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. September 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 16. August 2018 (BAnz AT 20.09.2018 B4), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Evolocumab in der Fassung der Beschlüsse vom 9. März 2016 (BAnz AT 04.04.2016 B6) und 16. Juni 2016 (BAnz AT 23.09.2016 B2) wie folgt geändert:

1. In der Überschrift „Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 17. Mai 2016“ wird die Angabe „17. Juli 2015“ durch die Angabe „8. Mai 2018“ ersetzt.

2. Nach der Überschrift „Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 8. Mai 2018“ wird der Satz „Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.“

durch folgende Sätze ersetzt:

„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.“

3. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

a. Die Feststellungen unter a1) werden wie folgt gefasst:

„a1) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

a1.1) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a1.2) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

b. Die Feststellungen unter a3) werden wie folgt gefasst:

„a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische 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 gegenüber der LDL-Apherese:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

c. In b3) werden nach dem Satz „Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“ folgende Angaben eingefügt:

„Studienergebnisse nach Endpunkten:

a1.1) 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:

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

a1.2) 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:

Ergebnisse der Studie FOURIER

Endpunktkategorie Endpunkt	**Evolocumab + lipidsenkende Therapie**		**Placebo + lipidsenkende Therapie**		**Evolocumab vs. Placebo**
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]
Mortalität					
Gesamtmortalität	13 784	n. e. 444 (3,2)	13 780	n. e. 426 (3,1)	1,04 [0,91; 1,19]; 0,537
Morbidität					
Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall[c]	13 784	n. e. 816 (5,9)	13 780	n. e. 1013 (7,4)	0,80 [0,73; 0,88]; < 0,001
kardiovaskulärer Tod[d]	13 784	n. e. 251 (1,8)	13 780	n. e. 240 (1,7)	1,05 [0,88; 1,25]; 0,619
tödlicher oder nicht tödlicher MI	13 784	n. e. 468 (3,4)	13 780	n. e. 639 (4,6)	0,73 [0,65; 0,82]; < 0,001
tödlicher MI	13 784	n. e. 23 (0,2)	13 780	n. e. 27 (0,2)	0,85 [0,49; 1,49]; 0,571
nicht tödlicher MI	13 784	n. e. 448 (3,3)	13 780	n. e. 616 (4,5)	0,72 [0,64; 0,82]; < 0,001

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]
tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 207 (1,5)	13 780	n. e. 262 (1,9)	0,79 [0,66; 0,95]; 0,010
tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 35 (0,3)	13 780	n. e. 33 (0,2)	1,06 [0,66; 1,71]; 0,810
nicht tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 176 (1,3)	13 780	n. e. 231 (1,7)	0,76 [0,62; 0,92]; 0,006
Subgruppenanalyse nach geografischer Region für den Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall:[c]					
Europa	8666	n. e. 522 (6,0)	8669	n. e. 580 (6,7)	0,90 [0,80; 1,01] 0,070
Nordamerika	2287	n. e. 153 (6,7)	2284	n. e. 241 (10,6)	0,62 [0,51; 0,76] <0,001
Lateinamerika	913	n. e. 50 (5,5)	910	n. e. 58 (6,4)	0,85 [0,58; 1,24] 0,403
Asien-Pazifik	1918	n. e. 91 (4,7)	1917	n. e. 134 (7,0)	0,67 [0,51; 0,88] 0,003
Gesamt				Interaktion:	0,012[e]
TIA	13 784	n. e. 61 (0,4)	13 780	n. e. 76 (0,6)	0,80 [0,57; 1,12]; 0,197
Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina Pectoris	13 784	n. e. 236 (1,7)	13 780	n. e. 239 (1,7)	0,99 [0,82; 1,18]; 0,889
Krankenhausaufenthalt aufgrund Verschlechterung einer Herzinsuffizienz	13 784	n. e. 194 (1,4)	13 780	n. e. 201 (1,5)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,715
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	Endpunkt nicht erhoben				

a: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region
b: 2-seitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region
c: nur das zuerst eintretende Ereignis wird gezählt
d: definiert durch eines der folgenden Ereignisse: akuter MI, plötzlicher Herztod, Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe, kardiovaskuläre Blutungen, andere Ursachen mit spezifischem kardiovaskulären Zusammenhang (z. B. Lungenembolie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)
e: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppen und Subgruppen Behandlungs- Interaktion

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	13 769	10 664 (77,4)	13 756	10 644 (77,4)	entfällt
SUE	13 769	3 410 (24,8)	13 756	3 404 (24,7)	1,00 [0,96; 1,04]; 0,979
Abbruch wegen UE	13 769	608 (4,4)	13 756	573 (4,2)	1,06 [0,95; 1,19]; 0,312

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie			Placebo + lipidsenkende Therapie			Evolocumab vs. Placebo
	N[b]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung Woche 120 MW (SE)	N[b]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung Woche 120 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert[c]
Ergänzender Endpunkt							
LDL-C zu Woche 120 (mg/dl)	13 784	97,8 (28,9)	−53,4 (0,5)	13 780	97,6 (27,1)	0,6 (0,4)	−52,2 [−53,2; −51,2]; < 0,001

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
b: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten bei Studienanfang, die Auswertung kann auf anderen Patientenzahlen basieren.
c: Effekt, KI und p-Wert: MMRM zur Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach LDL-C- Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region

KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

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

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor."

4. Nummer 2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen" wird wie folgt geändert:

a) Die Wörter „a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt" werden durch folgende Wörter ersetzt:

„a1.1) und a1.2) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

Erwachsene Patienten (mit **und** 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:"

b) In Nummer 2 werden die Wörter „a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind" durch folgende Wörter ersetzt: „a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind"

5. Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung" wird wie folgt geändert:

a) Die Angabe „14.Januar 2016" wird durch die Angabe „23.Juli 2018" ersetzt.

b) Nach der Angabe „http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf"

wird folgender Satz eingefügt:

„Die Verordnungseinschränkung für Evolocumab der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III ist zu berücksichtigen."

6. Nummer 4 „Therapiekosten" wird wie folgt geändert:

a) Die Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu a1) „Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt" wird wie folgt gefasst:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient[1]
a1.1) und a1.2) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien Erwachsene Patienten (mit und 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:	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab in Kombination mit einem Statin	8.585,23 € - 8.649,96 €
Evolocumab	8.507,96 € - 8.526,44 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
Evolocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien	8.772,26 € - 11.182,47 €
Evolocumab	8.507,96 € - 8.526,44 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie	187,03 € - 2.532,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Statin	77,27 € - 123,52 €
Statin in Kombination mit einer anderen lipidsenkenden Therapie	264,30 € - 2.656,03 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie	187,03 € - 2.532,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01. August 2018)“

b) Die bisherigen Fußnoten 3, 4, 5 und 6 werden die Fußnoten 2, 3, 4 und 5

c) Der Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu „a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statinintoleranz nicht infrage kommt“ werden folgende Wörter angefügt: „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016)“

d) Die Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu „a3 Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ wird wie folgt gefasst:

[1] Zur Berechnung der Spannen wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

”

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind[1]	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	8.507,96 € - 8.526,44 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. LDL-Apherese)	31.597,05 € - 78.743,07 €
Evolocumab	8.507,96 € - 8.526,44 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € - 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € - 2.923,43 €
LDL-Apherese	23.011,82 € - 67.293,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Alirocumab als Monotherapie	8.351,20 €
Alirocumab mit begleitender medikamentöser Therapie	8.428,47 € - 11.274,63 €
Alirocumab	8.351,20 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € - 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € - 2.923,43 €
LDL-Apherese als Monotherapie	23.011,82 € - 67.293,20 €
LDL-Apherese mit begleitender medikamentöser Therapie	23.089,09 € - 70.216,63 €
LDL-Apherese	23.011,82 € - 67.293,20 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € - 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € - 2.923,43 €
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese	31.363,02 € - 75.644,40 €
Alirocumab	8.351,20 €
LDL-Apherese	23.011,82 € - 67.293,20 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese mit begleitender medikamentöser Therapie	31.440,29 € - 78.567,83 €
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese	31.363,02 € - 75.644,40 €
Statin	77,27 € - 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € - 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € - 2.923,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01. August 2018)“

e) Die bisherigen Fußnoten 3, 4 und 5 werden die Fußnoten 2, 3 und 4.

f) Die bisherige Fußnote 3a wird zu Fußnote 4.

g) Die bisherige Fußnote 4 wird zu Fußnote 5.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. September 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 6. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 2. Oktober 2018
BAnz AT 02.10.2018 B4

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 6. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. September 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 16. August 2018 (BAnz AT 20.09.2018 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Evolocumab in der Fassung der Beschlüsse vom 9. März 2016 (BAnz AT 04.04.2016 B6) und 16. Juni 2016 (BAnz AT 23.09.2016 B2) wie folgt geändert:

1. In der Überschrift „Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 17. Mai 2016" wird die Angabe „17. Juli 2015" durch die Angabe „8. Mai 2018" ersetzt.
2. Nach der Überschrift „Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 8. Mai 2018" wird der Satz „Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen."

   durch folgende Sätze ersetzt:

   „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."
3. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

   a) Die Feststellungen in a1) werden wie folgt gefasst:

      „a1) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

      a1.1) 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:

      Zweckmäßige Vergleichstherapie:

      – maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

      Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

a1.2) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt."

b) Die Feststellungen in a3) werden wie folgt gefasst:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der LDL-Apherese:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt."

c) In b3) werden nach dem Satz „Ein Zusatznutzen ist nicht belegt" folgende Angaben eingefügt:

„Studienergebnisse nach Endpunkten:

a1.1) 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:

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

a1.2) 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:

Ergebnisse der Studie FOURIER

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]
Mortalität					
Gesamtmortalität	13 784	n. e. 444 (3,2)	13 780	n. e. 426 (3,1)	1,04 [0,91; 1,19]; 0,537
Morbidität					
Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall[c]	13 784	n. e. 816 (5,9)	13 780	n. e. 1013 (7,4)	0,80 [0,73; 0,88]; < 0,001
kardiovaskulärer Tod[d]	13 784	n. e. 251 (1,8)	13 780	n. e. 240 (1,7)	1,05 [0,88; 1,25]; 0,619
tödlicher oder nicht tödlicher MI	13 784	n. e. 468 (3,4)	13 780	n. e. 639 (4,6)	0,73 [0,65; 0,82]; < 0,001
tödlicher MI	13 784	n. e. 23 (0,2)	13 780	n. e. 27 (0,2)	0,85 [0,49; 1,49]; 0,571
nicht tödlicher MI	13 784	n. e. 448 (3,3)	13 780	n. e. 616 (4,5)	0,72 [0,64; 0,82]; < 0,001

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]
tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 207 (1,5)	13 780	n. e. 262 (1,9)	0,79 [0,66; 0,95]; 0,010
tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 35 (0,3)	13 780	n. e. 33 (0,2)	1,06 [0,66; 1,71]; 0,810
nicht tödlicher Schlaganfall	13 784	n. e. 176 (1,3)	13 780	n. e. 231 (1,7)	0,76 [0,62; 0,92]; 0,006
Subgruppenanalyse nach geografischer Region für den Kombinationsendpunkt: kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall:[c]					
Europa	8666	n. e. 522 (6,0)	8669	n. e. 580 (6,7)	0,90 [0,80; 1,01] 0,070
Nordamerika	2287	n. e. 153 (6,7)	2284	n. e. 241 (10,6)	0,62 [0,51; 0,76] <0,001
Lateinamerika	913	n. e. 50 (5,5)	910	n. e. 58 (6,4)	0,85 [0,58; 1,24] 0,403
Asien-Pazifik	1918	n. e. 91 (4,7)	1917	n. e. 134 (7,0)	0,67 [0,51; 0,88] 0,003
Gesamt				Interaktion:	0,012[e]
TIA	13 784	n. e. 61 (0,4)	13 780	n. e. 76 (0,6)	0,80 [0,57; 1,12]; 0,197
Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina Pectoris	13 784	n. e. 236 (1,7)	13 780	n. e. 239 (1,7)	0,99 [0,82; 1,18]; 0,889
Krankenhausaufenthalt aufgrund Verschlechterung einer Herzinsuffizienz	13 784	n. e. 194 (1,4)	13 780	n. e. 201 (1,5)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,715
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	Endpunkt nicht erhoben				

a: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region

b: 2-seitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region

c: nur das zuerst eintretende Ereignis wird gezählt

d: definiert durch eines der folgenden Ereignisse: akuter MI, plötzlicher Herztod, Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe, kardiovaskuläre Blutungen, andere Ursachen mit spezifischem kardiovaskulären Zusammenhang (z. B. Lungenembolie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)

e: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppen und Subgruppen Behandlungs-Interaktion

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	13 769	10 664 (77,4)	13 756	10 644 (77,4)	entfällt

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		Evolocumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
SUE	13 769	3 410 (24,8)	13 756	3 404 (24,7)	1,00 [0,96; 1,04]; 0,979
Abbruch wegen UE	13 769	608 (4,4)	13 756	573 (4,2)	1,06 [0,95; 1,19]; 0,312

Endpunktkategorie Endpunkt	Evolocumab + lipidsenkende Therapie			Placebo + lipidsenkende Therapie			Evolocumab vs. Placebo
	N[b]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 120 MW (SE)	N[b]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 120 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert[c]
Ergänzender Endpunkt							
LDL-C zu Woche 120 (mg/dl)	13 784	97,8 (28,9)	−53,4 (0,5)	13 780	97,6 (27,1)	0,6 (0,4)	−52,2 [−53,2; −51,2]; < 0,001

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

b: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten bei Studienanfang, die Auswertung kann auf anderen Patientenzahlen basieren.

c: Effekt, KI und p-Wert: MMRM zur Änderung von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert nach LDL-C-Wert beim finalen Screening (< 85 mg/dl vs. ≥ 85 mg/dl) und geografischer Region

KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

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

Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor."

4. Nummer 2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen" wird wie folgt geändert:

a) Die Wörter „a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt" werden durch folgende Wörter ersetzt:

„a1.1) und a1.2) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

Erwachsene Patienten (mit und 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:"

b) In Nummer 2 werden die Wörter „a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind" durch folgende Wörter ersetzt: „a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind"

5. Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung" wird wie folgt geändert:

a) Die Angabe „14. Januar 2016" wird durch die Angabe „23. Juli 2018" ersetzt.

b) Nach der Angabe „http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf"

wird folgender Satz eingefügt:

„Die Verordnungseinschränkung für Evolocumab der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III ist zu berücksichtigen."

6. Nummer 4 „Therapiekosten" wird wie folgt geändert:

a) Die Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu a1) „Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt" wird wie folgt gefasst:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient*
a1.1) und a1.2) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien Erwachsene Patienten (mit und 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:	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab in Kombination mit einem Statin	8 585,23 € – 8 649,96 €
Evolocumab	8 507,96 € – 8 526,44 €
Statin	77,27 € – 123,52 €
Evolocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien	8 772,26 € – 11 182,47 €
Evolocumab	8 507,96 € – 8 526,44 €
Statin	77,27 € – 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie	187,03 € – 2 532,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Statin	77,27 € – 123,52 €
Statin in Kombination mit einer anderen lipidsenkenden Therapie	264,30 € – 2 656,03 €
Statin	77,27 € – 123,52 €
Andere lipidsenkende Therapie	187,03 € – 2 532,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2018)*

b) Die bisherigen Fußnoten 3, 4, 5 und 6 werden die Fußnoten 2, 3, 4 und 5

c) Der Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu „a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statinintoleranz nicht infrage kommt" werden folgende Wörter angefügt: „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016)"

d) Die Tabelle zu den Jahrestherapiekosten zu „a3 Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind" wird wie folgt gefasst:

"

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind*	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	8 507,96 € – 8 526,44 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. LDL-Apherese)	31 597,05 € – 78 743,07 €
Evolocumab	8 507,96 € – 8 526,44 €
Statin	77,27 € – 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € – 2 532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € – 2 923,43 €
LDL-Apherese	23 011,82 € – 67 293,20 €

* Zur Berechnung der Spanne wird auf [illegible] Grün[illegible]

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Alirocumab als Monotherapie	8 351,20 €
Alirocumab mit begleitender medikamentöser Therapie	8 428,47 € – 11 274,63 €
Alirocumab	8 351,20 €
Statin	77,27 € – 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € – 2.532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € – 2 923,43 €
LDL-Apherese als Monotherapie	23 011,82 € – 67 293,20 €
LDL-Apherese mit begleitender medikamentöser Therapie	23 089,09 € – 70 216,63 €
LDL-Apherese	23 011,82 € – 67 293,20 €
Statin	77,27 € – 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € – 2 532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € – 2 923,43 €
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese	31 363,02 € – 75 644,40 €
Alirocumab	8 351,20 €
LDL-Apherese	23 011,82 € – 67 293,20 €
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese mit begleitender medikamentöser Therapie	31 440,29 € – 78 567,83 €
Alirocumab in Kombination mit LDL-Apherese	31 363,02 € – 75 644,40 €
Statin	77,27 € – 123,52 €
andere lipidsenkende Therapie (kombinierbar mit Statin)	187,03 € – 2 532,52 €
andere lipidsenkende Therapie (nicht mit Statin kombinierbar)	103,51 € – 2 923,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2018)*

e) Die bisherigen Fußnoten 3, 4 und 5 werden die Fußnoten 2, 3 und 4.

f) Die bisherige Fußnote 3a wird zu Fußnote 4.

g) Die bisherige Fußnote 4 wird zu Fußnote 5.

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. September 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 6. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. März 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Evolocumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2018 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evolocumab (Erneute Nutzenbewertung nach § 14)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evolocumab (Erneute Nutzenbewertung nach § 14)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-03-15-D-345)

- Modul 1 (439,0 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2345/2018-03-14_Modul1_Evolocumab.pdf)
- Modul 2 (564,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2346/2018-03-14_Modul2_Evolocumab.pdf)
- Modul 3A (1,3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2347/2018-03-14_Modul3A_Evolocumab.pdf)
- Modul 3B (1,2 MB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2348/2018-03-14_Modul3B_Evolocumab.pdf)

- Modul 4A (3,7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2349/2018-03-14_Modul4A_Evolocumab.pdf)
- Modul 4B (2,4 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2350/2018-03-14_Modul4B_Evolocumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (348,7 kB, PDF)
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2352/2018-03-15_Informationen-zVT_Evolocumab-D-345.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Evolocumab (Repatha®):

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

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

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit 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 bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.

Die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Evolocumab bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulation a) „primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie".

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Evolocumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie, ist:

a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

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

- andere *(als Statine)* Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie

und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

- LDLApherese (als „ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Stand der Information: Dezember 2017

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2018 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (601,0 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2351/2018-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Evolocumab-D-345.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2018
- Mündliche Anhörung: 24.07.2018
  Bitte melden Sie sich bis zum 16.07.2018 per E-Mail
  (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 **06.07.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Evolocumab%20-%202018-03-15-D-345) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Evolocumab - 2018-03-15-D-345). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 24.07.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.07.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.07.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 24.07.2018

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	06.07.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.07.2018
MSD Sharp & Dohme GmbH	03.07.2018
Novartis Pharma GmbH	04.07.2018
Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V.	05.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)	05.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	05.07.2018
Amryt Pharma	06.07.2018
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	06.07.2018
D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.	06.07.2018
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	06.07.2018
Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen	10.07.2018

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
Amgen GmbH						
Fraass, Hr. Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Michailov, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hatz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	ja	nein	ja
Grajer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amryt Pharma						
Volmer, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Löwe, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Bräutigam, Fr. Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Wille, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Melchior, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Taube, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Paar, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Volz, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Voss, Hr. Dr. med	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmid, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)						
Vogt, Fr. Dr. med.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.						
März, Hr. Prof. Dr. med.	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Klose, Hr. Prof. Dr. med.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Gerloff, Hr. Prof. Dr. med.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Novartis Pharma GmbH						
Koch, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wilmer, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
Schettler, Hr. PD Dr. med.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)						
Waldeyer, Hr. Dr. med.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)						
Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Parhofer, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen						
Steinhagen-Thiessen, Fr. Prof. Dr. med.	nein	ja	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	06. Juli 2018
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Veröffentlichung der PCSK9i-Outcome-Studien im März 2017 (FOURIER-Studie) und im März 2018 (ODYSSEY-Outcome-Studie) wurde der Nachweis erbracht, dass die PCSK9-Inhibitor-Therapie (PCSK9i-Therapie) zu einer nachhaltigen Reduktion des LDL-C und dadurch insbesondere zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (vornehmlich bei Myokardinfarkt (MI) und ischämischer Schlaganfall) führt (Sabatine et al., 2017, Steg et al., 2018). In beiden Studien waren die Unterschiede in Bezug auf die primären Endpunkte signifikant und die Effekte fielen zugunsten der PCSK9i-Therapien in ähnlicher und klinisch relevanter Größe aus. Insgesamt ergaben sich damit positive und gleichgerichtete Effekte für über 46.000 eingeschlossene Patienten. Es gilt jedoch zu beachten, dass den Studien jeweils unterschiedliche Populationen zugrunde lagen und sich die Studien in den Merkmalen des Studiendesigns unterschieden. Die starke Evidenzlage führte auch dazu, dass die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gemeinsam mit der Europäischen Gesellschaft für Atherosklerose (EAS) ein Konsenspapier publizierte, das die Kausalität zwischen der LDL-C Reduktion und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse für die Behandlung mit PCSK9-Hemmern bestätigte (Ference et al., 2017). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch eindeutig in der international und multizentrisch angelegten FOURIER-Studie, die den Effekt von Evolocumab auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit vorherigem MI, nicht-hämorrhagischem Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) untersuchte (Sabatine et al., 2017). Für Evolocumab konnte bei diesen Patienten insbesondere eine Reduktion des relativen Risikos hinsichtlich MI, Schlaganfall und	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
koronarer Revaskularisierung demonstriert werden. Die Evolocumab-Therapie zeichnete sich durch eine sehr gute Verträglichkeit und ein sehr ausgeglichenes Sicherheitsprofil im Vergleich zum Vergleichsarm aus. Auf Basis dieser Ergebnisse hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 16. Mai 2018 eine zusätzliche Zulassung für Evolocumab zur Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse erlassen (Amgen, 2018a). Die FOURIER-Studie war durch eine sehr hohe interne Validität aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials bei der Bewertung des Effekts von Evolocumab gekennzeichnet (z.B. Randomisierung mit verdeckter Zuteilung, stabile und intensive Hintergrundtherapie mit doppelter Verblindung von Prüfärzten und Studienteilnehmern und Adjudizierung der Endpunkte durch ein unabhängiges Komittee). Gleichzeitig wies die FOURIER-Studie eine hohe externe Validität auf. Dies zeigt sich insbesondere beim Vergleich mit der deutschen Versorgungsrealität. Die in der FOURIER-Studie eingesetzte intensive lipidsenkende Hintergrundtherapie bildete den in der Realität beobachteten Einsatz von Lipidsenkern sehr gut ab (z.B. Ezetimib) und übertraf diesen zum Teil deutlich (z.B. Anteil an hochdosierten Statinen) (Amgen GmbH, 2018c). Damit entspricht die FOURIER-Studie der Forderung des IQWiG, das eine aussagekräftige randomisierte klinische Studie (RCT) Alltagsnähe und eine hohe Ergebnissicherheit miteinander vereinen sollte und somit im Idealfall eine gute Balance zwischen interner und externer Validität aufweist (IQWiG, 2018). Folglich ist sie eine geeignete und relevante Grundlage für die notwendige Neubewertung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung der wesentlichen Punkte der schriftlichen Stellungnahme der Amgen GmbH: ***1. Kritik IQWiG: Vortherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis nicht sichergestellt*** **Wesentliche Anmerkungen der Amgen GmbH:** • Es existiert kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Höhe der verabreichten Statindosis in FOURIER und dem Behandlungseffekt von Evolocumab auf Basis der von Amgen zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen. Alle Patienten profitieren gleichermaßen von Evolocumab und zwar unabhängig von der verabreichten Statinhintergrundtherapie. • Bei einer Verdoppelung der Statindosis (ab Atorvastatin 20 mg oder Äquivalent) muss stets zwischen einer lediglich geringfügigen zusätzlichen LDL-C Senkung um ca. 4-6% und gleichzeitig einer deutlichen Steigerung des Risikos für Myopathien abgewogen werden. • Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine Statindosis im Sinne von 80 mg Atorvastatin oder Äquivalent die einzig relevante maximal tolerierbare Statindosis darstellt. Eine Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent kann bereits eine maximal tolerierbare Statindosis darstellen. • FOURIER zeichnet sich durch eine hohe externe Validität aus, da FOURIER die deutsche Versorgungsrealität sehr gut abbildet und diese zum Teil deutlich übertrifft (z.B. Einsatz von Ezetimib+ Statinen in FOURIER: 5,2% vs. Versorgungsrealität: 5,0%).	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• In der Rahmenvorgabe für Arzneimittel der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) und dem Medikationskatalog der KBV sind Simvastatin und Pravastatin als Leitsubstanzen definiert. Dies bedingt maßgeblich die deutsche Versorgungsrealität. Mit Simvastatin oder Pravastatin kann eine äquivalente Maximaldosierung im Sinne des IQWiG von 80 mg Atorvastatin oder 20 mg Rosuvastatin überhaupt nicht erreicht werden, da für diese Substanzen keine entsprechenden zugelassenen Dosierungen existieren. ***2. Kritik IQWiG: Falsche Vergleichstherapie (Festlegung des G-BA nicht umgesetzt)*** **Wesentliche Anmerkungen der Amgen GmbH:** • Zum Zeitpunkt der Studienplanung der FOURIER-Studie lagen keine Daten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse für Ezetimib, Fibrate und Anionenaustauscher vor. • Der Anteil an Patienten, die in der FOURIER-Studie zusätzlich Ezetimib erhielten, bildete den in der deutschen Versorgungsrealität beobachteten Anteil sehr gut ab (FOURIER: 5,2% vs. Versorgungsrealität: 5,0%). • In der Rahmenvorgabe für Arzneimittel 2018 von KBV und GKV-SV wurde eine Verordnungshöchstquote für Ezetimib von 3,2% (KV Bremen) bis 7,8% (KV Sachsen) empfohlen. • Die vom IQWiG geforderte patientenindividuelle und dynamisch anpassbare lipidsenkende Therapie im Placebo-Arm der FOURIER-Studie ist grundsätzlich mit erheblichen methodischen Einschränkungen verbunden und kann zu einer verminderten	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
internen Validität und Aussagekraft eines RCT führen. Darüber hinaus ist die Forderung einer dynamisch anpassbaren lipidsenkenden Therapie im Rahmen von Outcome-RCT nicht durchführbar. ***3. Kommentar IQWiG zu Statinen als Bestandteil der zVT*** **Wesentliche Anmerkung der Amgen GmbH:** Statine kommen als Hintergrundtherapie nicht für einen direkten Vergleich mit Evolocumab aus medizinischer und wirtschaftlicher Sicht in Frage, da sie gemäß der Zulassung von Evolocumab eine Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab sind. Erst nach Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie kann die Indikation für Evolocumab gestellt werden. Folglich sollte stattdessen der Hintergrundcharakter der Statine als Teil der zVT betont werden. ***4. Kommentar IQWiG zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung*** **Wesentliche Anmerkung der Amgen GmbH:** Da eine maximal tolerierbare Statintherapie in beiden Vergleichsarmen eine notwendige Hintergrundtherapie darstellt, ist ihre Berücksichtigung bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten (JTK) irrelevant. Für die GKV ist vielmehr der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen von Interesse, der sich durch die neue Behandlungsoption ergibt. ***5. Ergänzende Betrachtung IQWiG: Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region*** **Wesentliche Anmerkungen der Amgen GmbH:**	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Grundsätzlich unterliegen Subgruppenanalysen methodischen Limitationen, die ihre Interpretation stark erschweren. Unter Umständen kann es durch das Problem des multiplen Testens zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. • Die FOURIER-Studie war auf den primären und sekundären Schlüsselendpunkt auf Basis der Gesamtpopulation gepowert und ist nicht darauf ausgelegt gewesen, statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Behandlungseffekts zwischen den Regionen aufzuzeigen. • Es wurden ergänzende Analysen durch die Amgen GmbH durchgeführt, die folgendes zeigten: - Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede in den Baseline Charakteristika zwischen den Regionen, die die beobachtete Interaktion für den sekundären Schlüsselendpunkt erklären. - In umfassenden univariate und multivariate Analysen konnte keine Variable, aus insgesamt 79 prädiktiven getesteten Variablen, identifiziert werden, die die Interaktion zwischen Behandlung und Region erklärt hätte. - Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Regionen bezüglich des Baseline LDL-C und der erreichten LDL-C Werte im Studienverlauf. • Die Effektschätzer aller betrachteten Subgruppen für die relevanten kardiovaskulären Endpunkte waren gleichgerichtet und entsprachen der Richtung des Gesamtergebnisses der FOURIER-Studie.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Das IQWiG berichtet eigens berechnete Subgruppenanalysen zur geografischen Region. Dieses Vorgehen ist nicht vollständig valide und widerspricht dem aktuellen Methodenpapier 5.0 des IQWiG. ***6. Kritik IQWiG: Eignung der APHERESE-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab ggü. der Apherese (Fragestellung 3): Zu kurzer Beobachtungszeitraum*** **Wesentliche Anmerkungen der Amgen GmbH:** Eine Beobachtungsdauer von 5-6 Wochen ist ausreichend, um einen statistisch validen Nachweis für eine Apheresevermeidung zu erbringen. Das Ausmaß der LDL-Senkung im Vergleich zur Apherese stellt dabei das einzige relevante Kriterium dar. Das maximale Ansprechen von Evolocumab erfolgt schnell, innerhalb von 14 Tagen, und führt zu einer robusten und dauerhaften LDL-C Senkung bei Fortführung der Therapie. ***7. Kritik IQWiG: Eignung der APHERESE-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab ggü. der Apherese (Fragestellung 3): Möglicherweise wurde die LDL-Apherese bei einigen Patienten nicht als Ultima Ratio eingesetzt*** **Wesentliche Anmerkungen der Amgen GmbH:** Leitlinien verschiedener Länder empfehlen eine Lipidapherese als Ultima Ratio bei kardiovaskulären (KV) Hochrisikopatienten bei denen eine weitere LDL-C-Senkung zusätzlich zur maximal tolerierten medikamentösen Lipidtherapie notwendig ist. Grundvoraussetzung für den Einschluss in die APHERESE-Studie war eine klinisch indizierte Lipidapherese seit mindestens 3 Monaten vor Randomisierung, die auf Basis der	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
patientenindividuellen Notwendigkeit einer solchen Maßnahme, durch den behandelnden Arzt bereits zuvor eingeleitet wurde. Folglich wurde der Einsatz der Lipidapherese als Ultima Ratio in der APHERESE-Studie adäquat umgesetzt. ***8. Kommentar IQWiG zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: Überschätzung der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 1 und Fragestellung 3)*** **Wesentliche Anmerkungen der Amgen GmbH:** • Die vom IQWiG referenzierte Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA vom 09.03.2016 unterschätzt die GKV-Zielpopulation deutlich. Der Grund hierfür ist, dass der damals gewählte Quantifizierungsansatz die in der deutschen Behandlungsrealität häufigste und als Leitsubstanz definierte Statindosis von 40 mg Simvastatin oder äquivalent ausgeschlossen hat. Diese ist in vielen Fällen eine maximal tolerierbare Statindosis und muss aus diesem Grund bei der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation berücksichtigt werden. • Es ist nicht korrekt als Basis der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation für die zVT Apherese, die in den KBV Qualitätsberichten veröffentlichte Anzahl an tatsächlich mit einer Apherese behandelten Patienten zu verwenden. Vielmehr soll (wie in der Verfahrensordnung des G-BA definiert) die Anzahl an Patienten mit einer Indikation zur Apherese dargestellt werden. Diese Zahl ist mit 45.008 jedoch weitaus größer als die Anzahl an Patienten, die aktuell eine Apheresebehandlung erhalten. Amgen hat die Gründe für die Differenz ausführlich im eingereichten Dossier und in dieser Stellungnahme dargelegt.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
9. Kommentar IQWiG zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: Bewertung des Vorgehens des pU bezüglich der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 1 und Fragestellung 3) **Wesentliche Anmerkungen der Amgen GmbH:** • Amgen ist von der Validität der im Dossier präsentierten Quantifizierung der GKV-Zielpopulation und der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen überzeugt und legt hierfür im Rahmen dieser Stellungnahme ausführlich die einzelnen Schritte der angewandten Methodik dar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11 f.	***1. Vortherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis nicht sichergestellt*** **Argumentation IQWiG:** **Zusammenfassung:** Es wurde nicht sichergestellt, dass die Patienten in FOURIER eine geeignete Vortherapie mit Statinen erhielten, da Statindosierungen niedriger als 80 mg Atorvastatin oder 20 mg Rosuvastatin per se nicht als maximal tolerierbare Dosierungen angesehen werden können. **Zitat IQWiG:** *„Die in der Studie empfohlene Statindosis von täglich mindestens 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent kann nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden, da die zugelassene tägliche Maximaldosis laut Fachinformation ohne Einschränkungen für Atorvastatin 80 mg und für Rosuvastatin 20 mg beträgt [11,12]. Dies entspricht jeweils dem Doppelten der in der Studie empfohlenen Dosis. […] Die weitaus überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten hat nicht die maximale Statindosis erhalten […]. Eine Begründung für die nicht maximale Dosierung war im Rahmen der Studie nur bei einer Gabe von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent gefordert, diese wird durch den pU nicht vorgelegt. Für die Patientinnen und*	<u>zur Patientenpopulation</u> Gemäß Zulassung ist die Anwendungsvoraussetzung von Evolocumab in Kombination mit einem Statin, dass mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Vor Randomisierung sollte die lipidsenkende Therapie während einer Prä-Behandlungsphase durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell stabilisiert werden, so dass bei Einschluss in die Studie die Patientinnen und Patienten zumindest eine tägliche Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent[1] eingenommen haben. Als Empfehlung war eine tägliche Statindosis von ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent anzustreben. Durch das Studienprotokoll war jedoch die maximale Dosierung der Statine nicht begrenzt und bis zur maximal zugelassenen Dosierung, je nach nationalem Zulassungsstatus, möglich. Sofern der Empfehlung von ≥ 40 mg Atorvastatin nicht entsprochen werden konnte, musste der Arzt bei einem LDL-

[1] 20 mg Atorvastatin Ã„quivalent entsprechen 40 mg Simvastatin, 5 mg Rosuvastatin oder 4 mg Pitavastatin

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit 20 bzw. 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass sie eine maximal tolerierbare Statindosis erhielten." *„Alle Patientinnen und Patienten, für die der Arzt eine niedrige Statindosis mit dem Erreichen der individuellen Lipidzielwerte begründet, sind nicht für eine Behandlung mit Evolocumab zugelassen und entsprechen damit in jedem Fall nicht der Fragestellung. Daten zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Studie legt der pU nicht vor."* **Anmerkung Amgen:** Das Argument des IQWiG, dass die FOURIER-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab ggü. der zVT für einen Großteil der eingeschlossenen Patienten aufgrund einer fehlenden maximal tolerierbaren Statindosis nicht geeignet ist, ist nicht haltbar. Die in der FOURIER-Studie verabreichte Statinhintergrundtherapie war grundsätzlich geeignet, um den Effekt von Evolocumab auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse zu untersuchen. Dies ist dadurch begründet, dass sich keine Interaktion zwischen der Höhe der verabreichten Statinhintergrundtherapie und dem Effekt von Evolocumab ergab, dass bei einer Erhöhung der Statindosis immer zwischen der sehr geringen zusätzlichen LDL-C Senkung und der steigenden Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen abgewogen werden muss und dass die Statinhintergrundtherapie in der	C-Spiegel von > 100 mg/dl den Verzicht auf eine weitere Dosissteigerung begründen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten war keine Begründung erforderlich. Somit ist unklar, ob • bei Patienten mit einer Statindosierung von 20 mg Atorvastatin und LDL-C < 100 mg/dl aber auch • bei Patienten mit einer Statindosierung von 40 mg Atorvastatin unabhängig von ihrem LDL-C-Wert eine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Dosierungsstufe (z. B. 40 oder 80 mg Atorvastatin) noch möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Informationen darüber, ob die maximal tolerierte Statindosis erreicht war oder aus welchem anderen Grund von einer weiteren Intensivierung der Statintherapie abgesehen wurde, liegen in diesen Fällen nicht vor. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass nur bei etwa 34 % der Patientenpopulation mit Sicherheit von einer maximal tolerierten Statindosis ausgegangen werden kann. Etwa 29 % erhielten eine maximal mögliche Statindosis und weitere 5 % erhielten eine Kombinationstherapie von einem Statin und Ezetimib, so dass auch diese Patienten, geht

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FOURIER-Studie die Versorgung in der Realität sehr gut abbildete und z.T. deutlich übertraf. Zur Überprüfung, ob eine moderate oder hochdosierte Statinhintergrundtherapie einen Einfluss auf den Effekt von Evolocumab bezüglich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse hat kann eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Hierdurch kann geprüft werden, ob statistisch gesehen ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Höhe der Statindosierung und des Behandlungseffekts von Evolocumab vorliegt. Eine solche von Amgen durchgeführte Subgruppenanalyse bezüglich des Merkmals ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn (ja/nein) ist bereits im eingereichten Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Evolocumab in Modul 4A auf S. 147 ff. einzusehen (Amgen GmbH, 2018b). Für keinen der eingeschlossenen kardiovaskulären Endpunkte zeigte sich eine signifikante Interaktion auf Basis des p-Werts des Interaktionstests (IQWiG, 2017). Die p-Werte des Interaktionstests sind in der folgenden Tabelle 1 für Endpunkte mit einer signifikanten relativen Risikoreduktion zugunsten von Evolocumab dargestellt:	man von einem zulassungskonformen Einsatz von Ezetimib aus, eine maximal tolerierte Statindosis erhielten. Darüber hinaus konnte bei Patientinnen und Patienten, die nur eine Dosis von 20 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) erhielten und einen LDL-C-Wert von ≥ 100 mg/dl hatten als Begründung für die Beibehaltung der Dosierung angegeben werden, dass die individuell anzustrebenden LDL-C-Werte erreicht worden sind. Die Begründung für diesen Zielwert, und bei welchem Anteil der Patienten (auch unter anderen Statindosierungen und LDL-C-Werten) dieser bereits erreicht wurde, ist nicht angegeben. Dies ist insbesondere kritisch zu sehen, da die Anwendungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist, dass mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Patientinnen und Patienten, bei denen die LDL-Ziele als erreicht angesehen werden können, erfüllen nicht die Zulassungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin in der hier zu betrachtenden Patientengruppe. Es ist nicht für alle Patientinnen und Patienten - z. B. aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten - zu erwarten,

Stellungnehmer: Amgen GmbH

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
Tabelle 1 Subgruppenanalyse ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn
<table>
<tr><th colspan="2">ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn – Ja/Nein*</th></tr>
<tr><th>Endpunkt</th><th>p-Wert Interaktionstest</th></tr>
<tr><td>Primärer Kombinationsendpunkt</td><td>0,3669</td></tr>
<tr><td>Sekundärer Schlüsselendpunkt</td><td>0,3319</td></tr>
<tr><td>Zeit bis zum ersten MI**</td><td>0,6980</td></tr>
<tr><td>Zeit bis zum ersten Schlaganfall**</td><td>0,1208</td></tr>
<tr><td>Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisierung</td><td>0,6416</td></tr>
<tr><td colspan="2">*ACC/AHA hochdosierte Statintherapie ist definiert als mindestens ≥ Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent
**umfasst tödliche und nicht-tödliche Ereignisse</td></tr>
</table>
Aus den Ergebnissen des Interaktionstests für die Subgruppe ACC/AHA hochdosierte Statintherapie zu Studienbeginn wird ersichtlich, dass kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Höhe der Statindosierung und des Behandlungseffekts von Evolocumab vorliegt. Für eine genauere Betrachtung hat Amgen zusätzlich eine Subgruppenanalyse für die einzelnen
</td><td>dass eine maximale Statindosierung angezeigt ist. Es liegen jedoch keine weitergehenden Informationen darüber vor, ob im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägungsentscheidung zwischen einem zusätzlichen lipidsenkenden Effekt und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen durch eine weitere Dosissteigerung von einer weiteren Intensivierung der lipidsenkenden Therapie abgesehen wurde oder welche anderen Gründe gegen eine Dosissteigerung sprachen.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass nicht hinreichend sichergestellt erscheint, ob alle Patienten tatsächlich eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Gemäß EPAR wurden in die Studie zweitausend Patienten (ca. 7 %) eingeschlossen, die einen niedrigeren LDL-C-Wert aufwiesen als die Einschlusskriterien es vorschrieben (> 70 mg/dL) Insbesondere bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass entweder keine Hypercholesterinämie mehr vorlag oder dass die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erreicht worden sind.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Statingruppen nach Dosierung durchgeführt (Amgen, 2018b). In dieser Subgruppenanalyse wurden die Ausprägungen Atorvastatin 20 mg oder Äquivalent vs. Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent vs. Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent auf eine signifikante Interaktion zwischen der Höhe dieser Statindosierungen und dem Behandlungseffekt von Evolocumab untersucht. Wiederum zeigte sich keine signifikante Interaktion auf Basis des p-Werts des Interaktionstests für die kardiovaskulären Endpunkte. Die p-Werte des Interaktionstests sind in der folgenden Tabelle 2 dargestellt:	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 2 Subgruppenanalyse einzelner Statindosierungen zu Studienbeginn

<table><tr><td colspan="2">Statindosierung zu Studienbeginn – Atorvastatin 20 mg oder Äquivalent vs. Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent vs. Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent</td></tr><tr><td>Endpunkt</td><td>p-Wert Interaktionstest</td></tr><tr><td>Primärer Kombinationsendpunkt</td><td>0,4747</td></tr><tr><td>Sekundärer Schlüsselendpunkt</td><td>0,1953</td></tr><tr><td>Zeit bis zum ersten MI*</td><td>0,0698</td></tr><tr><td>Zeit bis zum ersten Schlaganfall*</td><td>0,1739</td></tr><tr><td>Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisierung</td><td>0,6520</td></tr><tr><td colspan="2">*umfasst tödliche und nicht-tödliche Ereignisse</td></tr></table>
Auch aus dieser Subgruppenanalyse wird ersichtlich, dass kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Höhe der Statindosierung und des Behandlungseffekts von Evolocumab vorliegt</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus den Ergebnissen der beiden Subgruppenanalysen geht damit eindeutig hervor, dass alle eingeschlossenen Patientengruppen unabhängig von der Höhe der erhaltenen Statindosierung gleichermaßen von einer Therapie mit Evolocumab profitieren. Ein relevanter Aspekt im Zusammenhang mit dieser Feststellung ist die mit zunehmender Erhöhung der Statindosis stark abnehmende zusätzliche LDL-C Senkung. Diese wurde in diversen Studien (inklusive mehreren Meta-Analysen) hervorragend belegt und stellt sich wie folgt dar (Law et al., 2003, Weng et al., 2010, Karlson et al., 2012, Nicholls et al., 2010, Pitt et al., 2012): • Grundsätzlich erfolgt die größte LDL-C Reduktion initial bei Gabe eines Statins. Eine Dosis von Simvastatin 20 mg bzw. Atorvastatin 10 mg oder Äquivalent führt im Mittel bereits zu einer Reduktion des LDL-C um ca. 30-40% (Weng et al., 2010, Catapano et al., 2016). • Die Verdoppelung der Statindosis von Atorvastatin 10 mg oder Äquivalent auf anschließend Atorvastatin 20 mg oder Äquivalent, Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent und schließlich Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent führt bei jedem Verdoppelungsschritt zu einer weiteren LDL-C Reduktion von ca. 4-6% („Rule of 6“) (Nicholls et al., 2010,	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Law et al., 2003). Die Verdoppelung einer moderaten Statindosis führt also lediglich zu einer geringfügigen zusätzlichen LDL-C Reduktion. • Gleichzeitig erhöht sich durch die Verdoppelung der Statindosis die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen (insbesondere Myopathien), sodass in der klinischen Praxis stets zwischen der zusätzlichen LDL-C Reduktion und der höheren Wahrscheinlichkeit für eine Statinunverträglichkeit bei Erhöhung der Statindosis abgewogen werden muss (Stroes et al., 2015, Nguyen et al., 2018, Davidson, 2005, SEARCH Collaborative Group, 2010). Myopathien können darüber hinaus auch ein Grund für eine erhöhte Studienabbruchrate der Patienten in klinischen Studien sein (Maghsoodi und Wierzbicki, 2016). Übertragen auf die in FOURIER eingesetzten Statine und Dosierungen bedeutet dies, dass bei einer Erhöhung von einer moderaten (im Sinne von Atorvastatin 20 mg oder Äquivalent) auf eine hochdosierte Statintherapie (im Sinne von Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent) nur eine zusätzliche LDL-C Reduktion von 4-6% zu erwarten gewesen wäre, bei gleichzeitiger Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine Myopathie. Auch eine Erhöhung von Atorvastatin 40 mg oder Äquivalent auf Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent wäre lediglich mit einer zusätzlichen LDL-C Reduktion	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von 4-6% verbunden, bei wiederum steigender Wahrscheinlichkeit für Statin-assoziierte Nebenwirkungen. Folglich kann mitnichten davon ausgegangen werden, dass eine Dosierung von Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent die einzig relevante maximal tolerierbare Statindosierung in FOURIER darstellte. Neben den oben genannten Gründen muss auch beachtet werden, dass es durch den internationalen Kontext der Studie nicht immer möglich gewesen wäre, eine Maximaldosis von Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent zu verabreichen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass einige Patienten aufgrund ihres individuellen Risikoprofils (z.B. Alter, Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankung) ein höheres Risiko für Statin-assoziierte Nebenwirkungen aufweisen und daher nicht per se mit einer hochdosierten Statintherapie behandelt werden können (Nguyen et al., 2018, Laufs et al., 2015). Für diese Patienten kommen möglicherweise nur niedrig- oder moderatdosierte Statine in Frage (Nguyen et al., 2018, Laufs et al., 2015, Spence und Dresser, 2016). In Anbetracht dieser Einschränkungen der Statintherapie ist die in der FOURIER-Studie eingesetzte Statinhintergrundtherapie bereits als sehr profund und intensiv zu betrachten, insbesondere da die Patienten in FOURIER grundsätzlich bereits sehr viele Faktoren aufwiesen, die mit einem erhöhten Risiko für Myopathien verbunden sind. Dass die Patienten in der	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FOURIER-Studie mit einer sehr intensiven Statinhintergrundtherapie versorgt wurden, zeigt sich auch deutlich am Vergleich mit der deutschen Versorgungsrealität. Hierfür liegen der Amgen GmbH Daten aus einer durchgeführten Hochrechnung auf Basis des IQVIA Disease Analyzers (DA) vor. Die verwendete Stichprobe war dabei die gleiche wie die Stichprobe, die für die Quantifizierung der GKV-Zielpopulation für Evolocumab verwendet wurde (für eine detaillierte Erläuterung der einzelnen Kriterien siehe Anmerkungen von Amgen zu Punkt 8). Im Zeitraum April 2016-März 2017 wurden 770 hausärztliche Arztpraxen aus einem Panel von insgesamt 2500 Arztpraxen untersucht (diese Stichprobe wurde gezogen, da 770 Hausarztpraxen über eine kontinuierliche Dokumentation aller benötigten Variablen für die Hochrechnung verfügten). In diesen Arztpraxen waren insgesamt 946 Ärzte tätig. In Bezug auf die Gesamtanzahl der in Deutschland tätigen Hausärzte ergab sich ein Hochrechnungsfaktor von 46,2 für die Analyse. Dabei wurde ein Hopping-Faktor von 18,6% berücksichtigt. Aus den Daten dieser Hausarztpraxen wurde anschließend die Population von Interesse hinsichtlich der verordneten lipidsenkenden Therapien ausgewertet. Diese Population war definiert durch folgende Einschlusskriterien: - Patienten ≥ 18 Jahre	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Patienten mit mindestens einer Diagnose für einen MI (ICD-10 I21.-, I22.-, I25.2) oder einer Diagnose für einen ischämischen Schlaganfall (ICD-10 I63.-, I64.-) oder einer Diagnose für eine pAVK (ICD-10 I70.2, I73.9) im Zeitraum April 2014- März 2017 - Zusätzlich mindestens ein majorer oder zwei minore Risikofaktoren (major: Alter ≥65 Jahre, Diabetes mellitus Typ 1: ICD-10 E10.-, Diabetes mellitus Typ 2: ICD-10 E11.-, MI oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor dem individuellen Indexdatum des Patienten, zusätzlicher MI oder Schlaganfall zum Indexereignis, zusätzliche pAVK, wenn das Indexereignis MI oder Schlaganfall war) (minor: residuale atherosklerotische Herzkrankheit: ICD-10 I25.1, LDL-C ≥130 mg/dl oder non-HDL-C ≥160 mg/dl, metabolisches Syndrom: E88.9) - Patienten mit einem LDL-C Wert ≥70 mg/dl im Untersuchungszeitraum. Damit wurden nur Patienten herangezogen, deren LDL-C Zielwert oberhalb des für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko gültigen Zielwerts von <70 mg/dl LDL-C lag (Piepoli et al., 2016) - Patienten mit einem Versicherungsstatus in der gesetzlichen Krankenversicherung	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Durch Festlegung dieser Einschlusskriterien wurde sichergestellt, dass die Population für die Hochrechnung eine hohe Ähnlichkeit zu der in der FOURIER-Studie eingeschlossenen Population hinsichtlich ihres kardiovaskulären Grundrisikos aufwies. Unabhängig von einer möglichen Zielwerterreichung wurden nun alle verabreichten lipidsenkenden Therapien für diese Patienten dargestellt, um einen Vergleich der in der FOURIER-Studie und der Realität verabreichten lipidsenkenden (Hintergrund-)Therapie zu ermöglichen. Die Ergebnisse der Hochrechnung sind in folgender Tabelle dargestellt und umfassen Patienten mit und ohne Diagnose einer Hypercholesterinämie bzw. gemischten Dyslipidämie (HC). Die ausgewiesenen relativen Anteile beziehen sich immer auf die Gesamtanzahl an verabreichten Lipidsenkern in der untersuchten Patientenpopulation (d.h. Patienten, die keine Lipidsenker trotz Indikation erhielten wurden hier nicht berücksichtigt). Die Kategorien enthalten keine Überlappung, da jede mögliche Kombination an Lipidsenkern in einer eigenen Kategorie berücksichtigt wurde.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Tabelle 3 Einsatz lipidsenkender medikamentöser Therapien in der Versorgungsrealität

	Patienten mit HC Diagnose		Patienten mit UND ohne HC Diagnose	
Patienten mit LDL-C Wert **≥ 70 mg/dl**	**Absolute Anzahl Patienten**	**Anteil an Lipidsenkern**	**Absolute Anzahl Patienten**	**Anteil an Lipidsenkern**
Lipidsenker gesamt	619.902		863.472	
Niedrigdosierte Statine (Mono)	35.027	5,65%	49.860	5,77%
Moderatdosierte Statine (Mono)	453.039	73,08%	636.399	73,70%
davon Atorva 20 mg oder Äquivalent (Mono)	*238.025*	*38,40%*	*336.174*	*38,93%*
Hochdosierte Statine (Mono)	83.824	13,52%	115.616	13,39%
davon Atorva 40 mg oder Äquivalent (Mono)	*72.965*	*11,77%*	*100.552*	*11,65%*
davon Atorva 80 mg oder Äquivalent (Mono)	*8.826*	*1,42%*	*12.384*	*1,43%*

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Niedrigdosierte Statine + Ezetimib	1.294	0,21%	1.802	0,21%
Moderatdosierte Statine + Ezetimib	20.702	3,34%	26.201	3,03%
Hochdosierte Statine + Ezetimib	11.552	1,86%	14.787	1,71%
Statine + Fibrat	1.895	0,31%	2.080	0,24%
Statine + Anionen-austauscher	46	0,01%	46	0,01%
Ezetimib (Mono)	5.822	0,94%	7.439	0,86%
Fibrat (Mono)	6.100	0,98%	8.226	0,95%
Anionenaustauscher (Mono)	185	0,03%	462	0,05%
sonstigen Kombinationen*	416	0,07%	554	0,06%

*es wurden in der Datenbank keine Patienten mit einer PCSK9i-Therapie beobachtet

Es zeigt sich, dass die Patienten in der FOURIER-Studie eine deutlich intensivere lipidsenkende Hintergrundtherapie erhielten als vergleichbare Patienten in der Realität in Deutschland. In FOURIER erhielten ca. 30% der Patienten eine moderate

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Statintherapie definiert als Atorvastatin 20 mg oder Äquivalent. In der Realität wurden 73,7% der Patienten mit einer moderaten Statintherapie (mono) behandelt. 38,9% aller Patienten wurden dabei mit einer Statindosis von Atorvastatin 20 mg oder Äquivalent behandelt. Im Vergleich zu 69% der Patienten, die in FOURIER eine hochdosierte Statintherapie definiert als mindestens 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent erhielten, erhielten in der Realität nur 13,4% aller Patienten eine hochdosierte Statintherapie. 11,6% aller Patienten wurden dabei mit einer Statindosis von 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent und nur 1,4% Patienten wurden mit einer Statindosis von 80 mg Atorvastatin oder Äquivalent behandelt. Darüber hinaus erhielten in der Realität 5,8% der Patienten eine niedrigdosierte Statintherapie definiert als <10 mg Atorvastatin oder Äquivalent (Kombinationstherapien und andere lipidsenkende Monotherapien werden in den Anmerkungen von Amgen zu Punkt 2 präsentiert). Auch wenn Adhärenz und Persistenz sicherlich Phänomene sind, die in der Versorgungsrealität eine Rolle spielen, so sind die Verordnungsdaten der Ärzte im betrachteten Zeitraum dennoch sehr aussagekräftig. Hinzu kommt, dass für die Versorgungsrealität die Rahmenvorgabe der KBV und des GKV-SV sowie auf regionaler Ebene die Vorgaben der einzelnen kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) zu berücksichtigen sind (Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Kassenärztliche	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bundesvereinigung, 2018). In der für 2018 gültigen Fassung der Rahmenvorgabe nach § 84 Abs. 7 SGB V für Arzneimittel empfehlen KBV und GKV-SV Simvastatin und Pravastatin als Leitsubstanzen für die Klasse der HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine). Das Ziel ist hierbei die Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven in verordnungsstarken Anwendungsgebieten. In Anlage 3 der Rahmenvorgabe berichten KBV und GKV-SV auch die tatsächlichen Verordnungsquoten der Leitsubstanzen auf Ebene der einzelnen KVen (berechnet auf Basis der Daten des ersten Halbjahres 2017). Die Verordnungsquoten für Simvastatin und Pravastatin lagen dabei in den KV-Regionen bei 55% (KV Berlin) bis 76,5% (KV Bremen). KVB und GKV-SV empfehlen in ihrer Rahmenvorgabe, dass „[…] in Abhängigkeit von der jeweiligen Ausgangssituation bereits erreichte Anteile und Verordnungsquoten [gesteigert oder gehalten werden sollen]. Hierzu sollen auf regionaler Ebene konkrete Zielquoten vereinbart werden." (Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2018) Im für 2018 gültigen Medikationskatalog für Fettstoffwechselstörungen der KBV werden darüber hinaus Simvastatin und Pravastatin als „Standard" für die Versorgung empfohlen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2018). Atorvastatin wird als „Reserve" definiert. Alle anderen Statine, Lipidsenker und Kombinationen werden als „nachrangig zu	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verordnende Wirkstoffe“ eingestuft. Die Einstufung von Simvastatin und Pravastatin als Versorgungsstandard begründet die KBV mit dem Vorhandensein „ausführlicher Daten zur kardiovaskulären Prävention in praxisüblicher Dosierung […]. Deshalb können diese innerhalb der Statine als Standardwirkstoffe angesehen werden. Die anderen Wirkstoffgruppen können nicht als Standard eingestuft werden.“ (Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2018) Für die Erstellung des Medikationskatalogs und die Empfehlung zu Simvastatin und Pravastatin wurden dabei insbesondere Leitlinien, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Abschlussberichte des IQWiG, Beschlüsse des G-BA und systematische Übersichtsarbeiten (v.a. Cochrane-Reviews) berücksichtigt. Die Empfehlungen aus der Rahmenvorgabe und dem Medikationskatalog machen deutlich, dass sich ein Teil der Versorgungsrealität von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhtem LDL-C vermutlich durch die Vorgaben von KBV und GKV-SV erklären lässt. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die von der KBV als Standard empfohlenen Statine Simvastatin und Pravastatin nur in Dosierungen verfügbar sind, die keiner hochdosierten Statintherapie im Sinne von Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent entsprechen. Simvastatin ist in Deutschland in den Dosierungen 5 mg bis 80	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mg verfügbar. Die 80 mg Dosis entspricht dabei maximal einer Atorvastatindosis von 40 mg. Zusätzlich existiert für die Dosis 80 mg Simvastatin eine Warnung von der U.S. Food and Drug Administration (FDA), dass diese Dosis aufgrund des erhöhten Risikos für Myopathien nicht eingesetzt werden sollte (FDA, 2011). Pravastatin ist in Deutschland in den Dosierungen 10-40 mg erhältlich, wobei die Dosis 40 mg höchstens einer (niedrigen) moderaten Statindosis von 10 mg Atorvastatin entspricht (Law et al., 2003, Piepoli et al., 2016). Demzufolge ist eine hochdosierte Statintherapie mit Pravastatin nicht möglich. Alle aufgeführten Fakten (nur geringfügige zusätzliche LDL-C Senkung bei Erhöhung der Statindosis in Verbindung mit einer deutlichen Steigerung des Risikos für Myopathien, der Vergleich der Statinhintergrundtherapie in FOURIER mit den Verordnungsdaten aus der Realität, die Rahmenvorgabe für Arzneimittel von KBV und GKV-SV und der Medikationskatalog der KBV) verdeutlichen, dass die Statinhintergrundtherapie in FOURIER sehr intensiv und kontrolliert erfolgte. Damit übertrifft sie die Behandlungsrealität weit. Außerdem existiert auf Basis der zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Höhe der verabreichten Statindosis in FOURIER und dem Behandlungseffekt von Evolocumab.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Damit entspricht FOURIER der Forderung des IQWiG-Methodenpapiers, dass eine aussagekräftige randomisierte klinische Studie (RCT) Alltagsnähe und eine hohe Ergebnissicherheit miteinander vereinen sollte und somit im Idealfall eine gute Balance zwischen interner und externer Validität aufweist (IQWiG, 2017). **Vorgeschlagene Änderung:** Die Amgen GmbH ist auf Basis der obigen Ausführungen der Meinung, dass die Statinhintergrundtherapie in FOURIER sehr gut und hinreichend umgesetzt wurde und in ihrer Umsetzung die Versorgungsrealität weit übertrifft. Zusätzlich gibt es keinen Beleg für eine signifikante Interaktion zwischen der Höhe der verabreichten Statindosis in FOURIER und dem Behandlungseffekt von Evolocumab. Das Argument des IQWiG, dass FOURIER als Studie für einen Großteil der Patienten nicht aussagekräftig sei, da diese keine adäquate Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten (dies betrifft insbesondere die Patienten, die weniger als 80 mg Atorvastatin oder Äquivalent in FOURIER erhielten) ist folglich nicht haltbar. Die Amgen GmbH ist daher der Auffassung, dass FOURIER aufgrund der Umsetzung einer relevanten und effektiven Statinhintergrundtherapie als Basis der Untersuchung des Effekts von Evolocumab auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse und Prozeduren von höchster Relevanz ist und	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	folglich eine geeignete Grundlage zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab darstellt.	
S. 12 f.	***2. Falsche Vergleichstherapie (Festlegung des G-BA nicht umgesetzt)*** **Argumentation IQWiG:** **Zusammenfassung:** Für eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT wäre es notwendig gewesen, dass die lipidsenkende Hintergrundtherapie in der Placebogruppe patientenindividuell weiter hätte optimiert werden können, beispielsweise durch eine Dosisanpassung, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkers oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie. **Zitat IQWiG:** *„Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Entsprechend der Fragestellung (Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen) bedarf es für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der FOURIER-Studie jedoch nicht gegeben.*	<u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Im Rahmen der zweckmäßige Vergleichstherapie wurde festgelegt, dass für die Bestimmung des Zusatznutzens von Evolocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Lediglich 5 % erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Statin und Ezetimib, knapp 3 % Fibrate, 0,5 % Nikotinsäure-derivate und 0,1 % Anionenaustauscher. Im Placeboarm fand nur bei 1 % der Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Statintherapie und bei 1,1 % ein Therapiebeginn mit Ezetimib statt. Gerade weil die Patientenpopulation die maximal tolerierte Statindosis erhalten haben müssten und die LDL-C-Werte als nicht erreicht anzusehen waren, kämen insbesondere bei diesen Patientinnen und Patienten im

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[…] *Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte während der gesamten Studie in beiden Therapiearmen unverändert bleiben und durfte nur in Ausnahmefällen und nach Rücksprache mit dem pU angepasst werden. Dass im Placeboarm somit keine Therapieeskalation möglich war, spiegelt sich auch in den Studienergebnissen wider: […]. Für einen adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätetischen Therapie wäre es erforderlich gewesen, in der Placebogruppe die lipidsenkende Hintergrundtherapie patientenindividuell weiter zu optimieren, beispielsweise durch eine Dosisanpassung, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkers oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie. Insgesamt entspricht die Behandlung im Kontrollarm der FOURIER-Studie damit nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung. […]* **Anmerkung Amgen**:	Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, verstärkt in Frage. Ezetimib sollte gemäß Studienprotokoll jedoch nur bei neuauftretendem akuten Koronarsyndrom hinzugefügt werden, nicht aber zur weiteren LDL-C-Senkung. Für einen fairen Vergleich von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die Anpassung der lipidsenkenden Therapie, gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulÃ¤ren Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren, nicht ausreichend angemessen. (siehe Empfehlung ESC/EAS Guideline[2]). Somit war eine weitere Optimierung der lipidsenkenden Therapie im Vergleichsarm der FOURIER-Studie nicht unmittelbar gegeben, sondern blieb während der gesamten Studie bis zu 48 Monaten lang in beiden Therapiearmen nahezu unverändert. Selbst unter der Annahme, dass im Vergleichsarm für einen relevanten Teil der Patienten eine näherungsweise optimierte

[2] Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999-3058, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neben der Statinhintergrundtherapie (siehe Anmerkungen von Amgen zu Punkt 1) wurde auch die gesamte zVT in der FOURIER-Studie adäquat umgesetzt. Es wäre nicht zweckmäßig gewesen andere lipidsenkende Therapien (insbesondere Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate) zu einem höheren als in FOURIER berücksichtigten Ausmaß einzufordern, da zum Zeitpunkt der Studienplanung keine relevanten Outcome-Daten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Ezetimib, Fibrate oder Anionenaustauschern vorlagen. Dies wäre aber eine Voraussetzung gewesen, um die Gabe weiterer Lipidsenker als Standardoption im Placebo-Arm der FOURIER-Studie zu rechtfertigen. Die Datenlage für den Einsatz anderer Lipidsenker zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zum Zeitpunkt der Studienplanung gestaltete sich folgendermaßen: • Die für den Nachweis des Effekts von Ezetimib auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse relevanten Daten der IMPROVE-IT-Studie waren zum Zeitpunkt der Studienplanung der FOURIER-Studie nicht existent. Diese wurden erst im Juni 2015 umfänglich veröffentlicht (Cannon et al., 2015). Der erste Patient wurde am 8. Februar 2013 in die FOURIER-Studie eingeschlossen (Amgen, 2017b). Für Ezetimib liegt außerdem eine Nutzenbewertung des IQWiG von Juli 2011 vor (IQWiG, 2011). Darin kam das IQWiG zu dem Schluss, dass es	Therapie eingesetzt wurde und auch die Statindosierung für ausreichenden Teil der Patienten als maximal tolerierte Statindosis anzusehen wäre, da in der Präbehandlungsphase keine stärkere Anpassung der lipidsenkenden Therapie stattfand, unterliegen die Ergebnisse der FOURIER-Studie deutlichen Limitationen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keinen Beleg für einen Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden für eine Behandlung mit Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern bzw. Placebo auf Basis der Studien ENHANCE und ARBITER-6-HALTS gibt. Auch der G-BA hielt in der Arzneimittelrichtlinie, Anlage IV die damalige Datenlage zu Ezetimib im Rahmen eines bis heute gültigen Therapiehinweises fest: „Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.“ (G-BA, 2016a) • Für die Fibrate liegen nur wenige Studien zur Bewertung des Effekts von Fibraten auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse vor (Piepoli et al., 2016). Die vorhandenen Studien zeigen allerdings, dass mit Fibraten zusätzlich zu einer Statinhintergrundtherapie keine klare zusätzliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zu einer Statintherapie zu erzielen ist (Ginsberg et al., 2010, Keech et al., 2005). Hier ist vornehmlich die ACCORD-Studie anzuführen, bei der 5.518 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in eine Interventionsgruppe mit 160 mg Fenofibrat oder eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert wurden (Ginsberg et al., 2010). In beiden Armen wurde eine Statinhintergrundtherapie von 40 mg Simvastatin oder weniger verabreicht. Die präspezifizierten Endpunkte waren kardiovaskulärer Tod,	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall, Revaskularisierung, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamtmortalität, tödliche und nicht-tödliche Herzinsuffizienz bzw. Kombinationen dieser Endpunkte. Zusätzlich wurde u.a. die Auswirkung von Fenofibrat auf die LDL-C Senkung untersucht. Für keinen der untersuchten Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fenofibrat. Darüber hinaus konnte kein Unterschied bezüglich der LDL-C Senkung zugunsten von Fenofibrat festgestellt werden (Ginsberg et al., 2010). • Für die Anionenaustauscher liegen bislang keine relevanten Daten zur Bewertung des Effekts von Anionenaustauschern auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse vor (Piepoli et al., 2016). In Einklang mit der vorhandenen Datenlage wird der Einsatz von Fibraten und Anionenaustauschern (als Monotherapie und in Kombination) von der ESC/EAS regulär nicht empfohlen (Piepoli et al., 2016). Er ist nur in Ausnahmefällen angezeigt und es sollten dabei die primären Anwendungsgebiete der Substanzen berücksichtigt werden (z.B. Fibrate zur Behandlung der Hypertriglyzeridämie) (Grundy et al., 2005). Von der ESC/EAS wird einzig die Kombination von Ezetimib mit Statinen empfohlen,	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	falls Statine zur LDL-C Senkung alleine nicht ausreichen (Piepoli et al., 2016). Somit ist klar, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung der FOURIER-Studie keine hinreichenden Gründe für einen Einschluss von Ezetimib, Fibraten und Anionenaustauschern als Therapieoptionen existierten. Für Fibrate und Anionenaustauscher sind bis dato keine Endpunktstudien verfügbar, die eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse belegen. Ungeachtet der sich veränderten Evidenzlage für den Einsatz von Ezetimib durch die IMPROVE-IT Studie, erhielten 5,2% der Patienten in der FOURIER-Studie Ezetimib zusätzlich zur Statinhintergrundtherapie. 2,7% der Patienten erhielten insbesondere aufgrund einer bestehenden Hypertriglyzeridämie zusätzlich ein Fibrat (705 von 744 Patienten erhielten Fenofibrat). Ein Anionenaustauscher wurde 0,1% der Patienten zusätzlich verschrieben (Amgen, 2017a). Vergleicht man diese Zahlen mit der deutschen Verordnungsrealität von Ezetimib, Fibraten und Anionenaustauschern so zeigt sich, dass die FOURIER-Studie auch diese sehr gut abbildet. Hierfür liegen der Amgen GmbH Daten aus einer durchgeführten Hochrechnung auf Basis des IQVIA DA vor. Die Details und Ergebnisse der Analyse (u.a. Stichprobe, Einschlusskriterien und Population) wurden bereits	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausführlich im Abschnitt „Anmerkungen von Amgen“ zu Punkt 1 beschrieben und sind in Tabelle 3 dargestellt. Von allen deutschen Patienten in der Stichprobe, die ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und ein LDL-C von mindestens 70 mg/dl aufwiesen, erhielten 0,9% eine lipidsenkende Monotherapie mit Ezetimib und 5,0% eine lipidsenkende Kombinationstherapie bestehend aus Ezetimib und Statinen. 1,0% der Patienten erhielten eine lipidsenkende Monotherapie mit Fibraten und wiederum 0,2% eine lipidsenkende Kombinationstherapie bestehend aus Fibraten und Statinen. 0,05% der Patienten wurden mit einer Anionenaustauscher-Monotherapie behandelt und 0,01% der Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Anionenaustauschern und Statinen. Dies zeigt, dass Ezetimib, Fibrate und Anionenaustauscher im Vergleich zu Statinen (Vgl. Anmerkungen Amgen zu Punkt 1) nur eine sehr untergeordnete Rolle bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie bei Patienten mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren spielen. Ein Grund für die in der Realität beobachtbaren Versorgungsanteile ist auch die durch KBV und GKV-SV vereinbarte Rahmenvorgabe für Arzneimittel nach § 84 Abs. 7 SGB V (Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2018). Darin ist neben der Festlegung von Simvastatin und Pravastatin als Leitsubstanzen	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für die Arzneimittelgruppe HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine), auch eine Vereinbarung für eine Verordnungshöchstquote für Ezetimib als Monotherapie oder für Ezetimib in Kombination mit anderen Lipidsenkern (vornehmlich Statine) dokumentiert. Die in Anlage 3 der Rahmenvorgabe ausgewiesenen Verordnungshöchstquoten für Ezetimib in den jeweiligen KV-Regionen liegen bei 3,2% (KV Bremen) bis zu 7,8% (KV Sachsen). Zusätzlich ist der vom G-BA erlassene Therapiehinweis zur Verordnung von Ezetimib zu berücksichtigen, der seit dem 24.03.2010 in Kraft ist (G-BA, 2016a). In diesem Therapiehinweis hat der G-BA festgehalten, dass für Ezetimib keine Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, vorliegen. Dies stellt die Grundlage für die Empfehlungen des G-BA zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Ezetimib dar, die explizit für Patienten mit einer schwerwiegenden Fettstoffwechselstörung und einem hohen Risiko für KV-Ereignisse, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können, bestehen (weitere zusätzliche Forderungen für eine wirtschaftliche Verordnungsweise sind im Detail der Arzneimittelrichtlinie Anlage IV, S. 68-71 zu entnehmen). Diese Vorgaben verdeutlichen, dass die in der Analyse der IQVIA DA Daten geschätzten Versorgungsanteile von Ezetimib und weiteren Lipidsenkern sehr plausibel sind.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nimmt man die Daten aus der Versorgungsrealität und die Vorgaben der Rahmenvorgabe für Arzneimittel von KBV und GKV-SV, sowie den Therapiehinweis des G-BA zusammen, wird deutlich, dass die FOURIER-Studie realistische Versorgungsanteile mit Ezetimib, Fibraten und Anionenaustauschern abbildet. Insbesondere der Anteil an Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Ezetimib und Statinen erhielten, war dabei mit je 5,2% (FOURIER) und 5,0% (Verordnungsrealität) sehr ähnlich. Auch im internationalen Vergleich bildet die FOURIER-Studie die Versorgungsrealität sehr gut ab. In den USA erhalten ca. 1% der Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (ASCVD) und oder einer heterozygoten familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) Ezetimib zusätzlich zu einer Statintherapie (Menzin et al., 2017). Im Vereinigten Königreich erhalten ebenfalls ca. 1% der Patienten mit ASCVD Ezetimib zusätzlich zu einer moderaten Statindosierung; 4,1% erhalten Ezetimib zusätzlich zu einer hohen Statindosierung (Steen et al., 2017). Dies zeigt, dass die international durchgeführte FOURIER-Studie auch im Bezug zur Versorgungsrealität anderer Länder eine hohe externe Validität aufweist. Neben den Aspekten, dass erstens kein Einsatz anderer Lipidsenker auf Basis der unzureichenden Datenlage zu Studienbeginn in FOURIER gerechtfertigt gewesen wäre und	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass zweitens FOURIER die deutsche Versorgungsrealität sehr gut abbildet, ist es auch möglich, sich zu überlegen welche Konsequenzen die Umsetzung der Forderung des IQWiG einer „dynamischen“ Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Vergleichsarm der FOURIER-Studie auf das Studiendesign und die Aussagekraft der Ergebnisse des RCT haben würde. Die im folgenden genannten Aspekte gelten grundsätzlich für die methodische Planung und Vorgehensweise bei einer klinischen Studie und machen deutlich, dass eine Umsetzung der Forderungen des IQWiG mit erheblichen methodischen Einschränkungen bis hin zum Güteverlust einhergehen würden: • Eine adäquate Fallzahlplanung kann aufgrund der erhöhten Unsicherheit, die mit der erwarteten Effektgröße und Varianz in einer Studie einhergeht, bei der eine patientenindividuelle lipidsenkende Therapie im Vergleichsarm gefordert ist, kaum durchgeführt werden (Noordzij et al., 2010). Die zur Bestimmung der adäquaten Fallzahl erforderlichen Schätzungen der erwarteten Effektgröße und der zugehörigen Standardabweichung sind aufgrund der hohen Komplexität einer flexiblen Vergleichstherapie nicht parametrisierbar. • Eine unterschiedliche sich im Zeitverlauf verändernde Hintergrundtherapie im Vergleichsarm kann zu einer	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verzerrung des „wahren“ Effekts der Intervention führen (Karanicolas et al., 2010). Wenn in einem RCT eine Ungleichbehandlung der Hintergrundtherapie in beiden Vergleichsarmen stattfindet, kann nicht mehr mit Sicherheit bestimmt werden, worauf der gemessene Effekt zurückzuführen ist („Performance Bias“) (Juni et al., 2001, Akobeng, 2008). • Es ist kaum möglich, eine adäquate Verblindung („double blind“) aufrecht zu erhalten, wenn die Hintergrundtherapie im Placebo-Arm patientenindividuell im Verlauf der Studie angepasst werden kann, z.B. indem eine individuelle Dosisanpassung oder die Gabe weiterer Lipidsenker nur im Placebo-Arm erfolgt. Der hohe Komplexitätsgrad einer fortlaufenden, verblindeten Dosisanpassung in beiden Vergleichsarmen wäre mit der praktischen Durchführung eines international und multizentrisch angelegten RCT nicht vereinbar. Alternativ müsste auf eine Verblindung verzichtet werden. In diesem Fall wäre aber mit Verzerrungen der zu messenden Effekte und des Sicherheitsprofils zu rechnen (Spieth et al., 2016). Die Verzerrung des Effekts durch eine unzureichende Verblindung ist auch durch empirische Evidenz aus Meta-Analysen bestätigt (Page et al., 2016, Wood et al., 2008). Bezüglich des Sicherheitsprofils kann es beispielsweise zu einer Verzerrung des Berichtsverhaltens von	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienärzten oder Probanden von unerwünschten Ereignissen, zu Behandlungsabbrüchen oder zu ungeplanten Änderungen bei der Therapie (z.B. in Folge des Auftretens eines Ereignisses) kommen (Ford und Norrie, 2016, Akobeng, 2008). • Der Kontext multizentrisch und international angelegter RCT führt dazu, dass eine Studie in vielen Ländern mit z.T. konkurrierenden Leitlinienempfehlungen oder Versorgungsstandards konfrontiert wird (z.B. Verfügbarkeit bestimmter LLT). Folglich ist es oftmals nicht möglich die Standards aus einem Land für die Patienten in allen weiteren teilnehmenden Ländern einheitlich umzusetzen. Das IQWiG weist in seinem Methodenpapier 5.0 auf Seite 9 selbst darauf hin, dass die Grundlage der Nutzenbewertung im Nachweis einer Kausalität besteht (IQWiG, 2017). Diese kann durch einen RCT erreicht werden, sofern dieser bestimmte Bedingungen erfüllt. Der potentiell stärkste verzerrende Einfluss kann in solch einer Studie jedoch durch ungleiche Ausgangsbedingungen zwischen den Vergleichsgruppen verursacht werden. Um dieses Problem zu lösen, sollte die Zuteilung der Patienten auf die Vergleichsarme eines RCT daher immer randomisiert in Verbindung mit einer sorgfältigen Verdeckung der Zuteilung und einer Verblindung der Teilnehmer	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erfolgen. Denkt man dieses wichtige Kriterium jedoch weiter, so wird klar, dass die Forderung einer dynamischen Anpassung der Therapie in der Vergleichsgruppe genau dies unmöglich macht (siehe auch die oben berichteten Limitationen). Fasst man alle geschilderten Aspekte zusammen, muss die Forderung des IQWiG, dass es für eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT notwendig gewesen wäre, die lipidsenkende Hintergrundtherapie in der Placebogruppe patientenindividuell weiter zu optimieren, zurückgewiesen werden. Es wäre zum Zeitpunkt der Studienplanung weder gerechtfertigt gewesen, die Patienten in der FOURIER-Studie zu einem höheren Anteil mit weiteren Lipidsenkern (Ezetimib, Fibrate, Anionenaustauscher) zu behandeln, noch würde dies die externe Validität der FOURIER-Studie erhöhen, da diese die tatsächlichen Versorgungsanteile mit weiteren Lipidsenkern bereits sehr gut abbildet. Zudem ist die gesamte Forderung einer „dynamischen Anpassung“ der lipidsenkenden Therapie im Placebo-Arm mit gravierenden methodischen Limitationen behaftet, die die Aussagekraft und interne Validität der vorliegenden FOURIER-Studie erheblich beeinträchtigt hätten. **Vorgeschlagene Änderung:** Die vom G-BA festgelegte zVT ist in der FOURIER-Studie adäquat umgesetzt worden. Die stabile lipidsenkende Hintergrundtherapie mit moderaten bzw. hochdosierten Statinen	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und z.T. weiteren Lipidsenkern wie Ezetimib führt zu einer hohen Aussagekraft der FOURIER-Studie, da hierdurch eine relevante Bewertung des Effekts von Evolocumab auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bzw. koronarer Revaskularisierungen möglich ist. Im Vergleich zur Behandlungsrealität weist die FOURIER-Studie zudem eine hohe externe Validität auf, bei einer gleichzeitig hohen internen Validität. Insgesamt ist die FOURIER-Studie somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab geeignet.	
S. 22	***3. Kommentar des IQWiG zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*** **Argumentation IQWiG:** **Zusammenfassung:** Statine stellen den Standard der Versorgung in AWG A dar und sind somit Bestandteil der zVT. Der G-BA hat explizit keine spezifische Therapie als zVT festgelegt. **Zitat IQWiG:** *„[…] Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) benennt der pU zwar als zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte medi-kamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, was der Festlegung des G-BA entspricht. […] Statine seien nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da der Einsatz von Evolocumab für Patientinnen und Patienten,*	siehe Ausführungen zu Punkt 1 und 2.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei denen eine Statintherapie infrage kommt, erst nach einer Therapie mit der maximal tolerierbaren Statindosis angezeigt sei. Dieser Eingrenzung wird nicht gefolgt. Der G-BA hat explizit keine spezifische Therapie festgelegt. […] Statine stellen den Standard der Versorgung im Anwendungsgebiet (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) dar. […] Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Eingrenzung des pU aber ohne Konsequenz, weil er keine Studie zu anderen Therapieoptionen ausgeschlossen hat. […]“ **Anmerkung Amgen:** Evolocumab kann grundsätzlich erst nach Ausschöpfung einer maximal tolerierbaren Statintherapie bzw. als Option für Patienten mit einer Statinkontraindikation, oder -intoleranz verabreicht werden (Amgen, 2018a). Dieser „on-Top“-Charakter von Evolocumab wird auch eindeutig durch das im eingereichten Nutzendossier zitierte Schreiben vom Paul-Ehrlich Institut (PEI) bestätigt: „Patienten, bei denen eine Steigerung der Statin-Dosis eine therapeutische Option darstellt, sind demnach von der Behandlung mit Repatha ausgeschlossen“ (Paul-Ehrlich-Institut, 2017, Amgen GmbH, 2018a). Auch das IQWiG stellt den Fakt nicht in Abrede, dass Evolocumab erst nach Gabe einer maximal tolerierbaren Statintherapie für die Behandlung von Patienten, die ihre LDL-C Zielwerte nicht erreichen in Frage kommt (sofern keine	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Statine besteht) (IQWiG, 2018). Aus diesem Grund kann auch die Forderung des IQWiG einer flexiblen Therapieeskalation zur adäquaten Umsetzung der zVT für die Statine nicht gelten. Obwohl der G-BA keine explizite Eingrenzung der zu verabreichenden Lipidsenker in seiner Festlegung der zVT vorgenommen hat, bedarf es dennoch einer Klarstellung zur Positionierung der einzelnen verfügbaren lipidsenkenden Wirkstoffe (d.h. Statine, Ezetimib, Fibrate, Anionenaustauscher). Statine sind als einzige Lipidsenker als Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab gemäß der Zulassung definiert. Andere Lipidsenker können genauso wie Evolocumab Patienten verabreicht werden, die nach Gabe einer maximal tolerierbaren Statindosis ihre LDL-C Zielwerte nicht erreichen. Folglich haben Statine als einzige der verfügbaren Lipidsenker den Charakter einer Hintergrundtherapie in Bezug auf Evolocumab. Entsprechend muss eine Hintergrundtherapie mit Statinen auch in einem RCT für Patienten der Interventionsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe verabreicht werden. Nur so ist eine adäquate Bewertung des Effekts und damit des Zusatznutzens von Evolocumab zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse und koronarer Prozeduren möglich. Statine sind als Lipidsenker damit zwar Bestandteil der gesamten zVT, für einen direkten Vergleich mit Evolocumab kommen sie	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aber nicht Frage (so wie es anders z.B. bei Simvastatin vs. Atorvastatin der Fall wäre). Ein direkter Vergleich von Evolocumab mit Statinen ist gemäß der Zulassung von Evolocumab daher aktuell nicht möglich. Ferner ist dementsprechend kein direkter Vergleich von Statinen mit Evolocumab aus medizinischer und wirtschaftlicher Sicht gerechtfertigt. Auch wenn dies keine Relevanz für die Umsetzung der zVT in der FOURIER-Studie hat (hier wurden die Statine korrekt als Hintergrundtherapie in beiden Studienarmen integriert), so sind jedoch die Auswirkungen dieser Positionierung der Statine bei der Kalkulation der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen (siehe Anmerkungen Amgen zu Punkt 4). **Vorgeschlagene Änderung:** Amgen schlägt vor, eine Klarstellung der Positionierung der Statine vorzunehmen und damit den Hintergrundcharakter der Statine als Teil der zVT zu betonen. Statine kommen als Hintergrundtherapie nicht für einen direkten Vergleich mit Evolocumab aus medizinischer und wirtschaftlicher Sicht in Frage. Folglich muss auch die Berechnung der Jahrestherapiekosten korrekt adjustiert werden (siehe Anmerkungen Amgen zu Punkt 4).	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37 f.	***4. Kommentar des IQWiG zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung*** **Argumentation IQWiG:** **Zusammenfassung:** Der pU stellt weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zVT die Kosten einer Basistherapie mit Statinen dar. **Zitat IQWIG:** „*Sowohl für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen weitere Kosten für eine Basistherapie mit Statinen an. Im Hinblick darauf sind die für die Fragestellung 1 vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel unterschätzt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten überschätzt. Der pU berechnet die Kosten für eine Monotherapie mit Ezetimib. Eine Monotherapie mit einem Statin wäre dagegen eine wirtschaftlichere Alternative. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist dagegen unterschätzt, da der pU die Kosten für eine Basistherapie mit Statinen nicht berücksichtigt.“* **Anmerkung Amgen:** Dieser Punkt ist direkt mit der Kritik des IQWiG und den Anmerkungen von Amgen zu den Punkten 1 und 3 verknüpft. Für	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine detaillierte Diskussion der Positionierung der Statine im Vergleich zu Evolocumab und die Umsetzung einer adäquaten Statinhintergrundtherapie in der FOURIER-Studie wird daher auf die Ausführungen von Amgen zu Punkt 1 und 3 verwiesen. Die Statine sind gemäß der Zulassung von Evolocumab als Hintergrundtherapie zu definieren und nicht für einen direkten Vergleich im medizinischen und wirtschaftlichen Sinne geeignet. Da die Statine medizinisch gesehen im Interventionsarm und im Vergleichsarm gleichermaßen als maximal tolerierbare Statindosis berücksichtigt werden müssen, müssen sie auch entsprechend bei der Berechnung der JTK der Evolocumab-Therapie und der zVT positioniert werden. Nach Auffassung von Amgen sind die Statine als Hintergrundtherapie zu definieren, die eine Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab oder anderen Lipidsenkern darstellt. Aus diesem Grund ist diese Hintergrundtherapie nicht im direkten wirtschaftlichen Vergleich von Evolocumab und anderen Lipidsenkern zu berücksichtigen. Evolocumab ist stattdessen als Alternative zu anderen Lipidsenkern darzustellen, sodass die JTK dieser beiden Varianten entsprechen berechnet werden müssen. Würde man der Forderung des IQWiG Folge leisten und die Statine in den JTK beider Vergleichsgruppen berücksichtigen, so hätte dies keine Konsequenz, da sich Unter- bzw. Obergrenzen	Statine sind sowohl bei den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Evolocumab, als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in beiden Vergleichsgruppen um den Betrag der Jahrestherapiekosten für Statine i.H.v. 77,27 € (JTK aus Sicht der GKV für die Dosis Simvastatin 40 mg) oder 123,52 € (JTK aus Sicht der GKV für die Dosis Simvastatin 80 mg) erhöhen würden. Für einen informativen Vergleich der JTK zwischen der Evolocumab-Gruppe und der zVT-Gruppe sind die Kosten der JTK somit irrelevant. Von Interesse ist lediglich der Unterschied zwischen den Gruppen, der sich durch die neue Behandlungsoption mit Evolocumab ergibt. **Vorgeschlagene Änderung:** Amgen schlägt vor bei der Darstellung der JTK die Statine nicht zu berücksichtigen. Statine sind grundsätzlich als notwendige Hintergrundtherapie aufzufassen, zu denen zusätzlich Evolocumab oder andere Lipidsenker wie Ezetimib, Fibrate oder Anionenaustauscher verabreicht werden können, falls der Patient seinen individuellen LDL-C Zielwert nicht erreicht. Darüber hinaus wäre es irrelevant die JTK der Statine zu berücksichtigen, da diese die JTK in beiden Vergleichsgruppen um den gleichen Betrag erhöhen würden. Bei der Kostenbetrachtung für die GKV ist vielmehr der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen von Interesse, der sich durch die neue Behandlungsoption ergibt.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	***5. Relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region*** **Argumentation IQWiG:** **Zusammenfassung:** Die geografische Region zeigt sich als relevanter Effektmodifikator für den sekundären Schlüsselendpunkt in der zugehörigen Subgruppenanalyse. **Zitat IQWiG:** *„[…] Bei der Betrachtung von Subgruppenergebnissen zum sekundären kombinierten Endpunkt zeigt sich die geografische Region als relevanter Effektmodifikator. Für Europa und Lateinamerika liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, während sich für Nordamerika und den asiatisch-pazifischen Raum ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Evolocumab gegenüber der Vergleichstherapie zeigt (Anhang A.2, Tabelle 17). […] Der Vorteil von Evolocumab im Vergleich zu Placebo ist für den Endpunkt Myokardinfarkt für Nordamerika deutlich ausgeprägter als für Europa. Auffällig ist dabei eine wesentlich höhere Rate von Myokardinfarkten im Kontrollarm der Subgruppe Nordamerika im Vergleich zu Europa (7,4 % zu 4,3 %), was auf eine unterschiedliche Versorgungsqualität oder ein unterschiedliches Basisrisiko hindeutet. Für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod sind die Effekte sogar entgegengerichtet (Effektschätzung in Europa zuungunsten von Evolocumab).*	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dieser deutliche Unterschied in den nicht gleichgerichteten Ergebnissen zum kardiovaskulären Tod dieser beiden Subgruppen zeigt sich auch in den Subgruppenergebnissen zur Gesamtmortalität (siehe Anhang A.2, Abbildung 3).“ **Anmerkung Amgen:** Amgen stimmt der Argumentation des IQWiG nicht zu und kann keine relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region feststellen. Grundsätzlich unterliegen Subgruppenanalysen methodischen Limitationen, die ihre Interpretation stark erschweren (Sun et al., 2010). Die Durchführung einer Subgruppenanalyse führt ohne eine vorhergehende Stratifizierung beispielweise dazu, dass die zuvor auf Ebene der Gesamtstudie durchführte Randomisierung verloren geht. Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Zudem wird die Anzahl an Beobachtungen in der Subgruppe zum Teil sehr klein oder die Anzahl an Beobachtungen der in einer Analyse betrachteten Subgruppen unterscheidet sich sehr stark. Dies kann wiederum einen verzerrenden Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben. Außerdem werden Subgruppen häufig nicht auf Basis von hinreichend biologisch/prädiktiven Kriterien gebildet. In diesem Fall muss die Aussagekraft der Ergebnisse grundsätzlich in Frage gestellt werden. Bei der Durchführung von Subgruppenanalysen besteht darüber hinaus die generelle	<u>zur Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „geografische Region“ beim Kombinationsendpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall)</u> Hierbei handelt es sich um den sekundär erhobenen Kombinationsendpunkt (definiert als Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Evolocumab vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich die geografische Region als relevanter Effektmodifikator. Für Europa und Lateinamerika liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, während sich für Nordamerika und den asiatisch-pazifischen Raum ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Evolocumab gegenüber Placebo zeigt. Die genauen Ursachen für dieses Resultat sind unklar: einerseits könnte das Ergebnis auf unterschiedliche

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Limitation, das die Wahrscheinlichkeit, ein statistisch signifikantes Ergebnis in einer Subgruppenanalyse zu beobachten, mit der Anzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen stetig steigt (bekannt als Problem des multiplen Testens) (Cui et al., 2002). Dies führt dazu, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet werden könnte, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. Für die Interpretation von Subgruppenanalysen ist es daher fundamental wichtig, dass die Effekte nicht nur innerhalb einer Studie konsistent beobachtet werden, sondern dass diese Konsistenz biologisch plausibel wiederholt auch über andere Studien, mit ähnlichen Populationen, Fragestellungen und Designs hinweg gezeigt werden kann (Sun et al., 2010). Falls dies nicht gegeben ist, kann das beobachtete Ergebnis nicht mit hinreichender Sicherheit als „wahres“ Ergebnis interpretiert werden. Die hier aufgeführten Limitationen der Subgruppeanalysen sind dem IQWIG ebenfalls bekannt und in vergleichbarer Art und Weise im aktuellen Methodenpapier entsprechend abgebildet (IQWiG, 2017). Eine mögliche Interaktion zwischen der geografischen Region und dem Behandlungseffekt von Evolocumab in der FOURIER-Studie wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung mit der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im Detail erörtert und	Versorgungsstandards in den Regionen in Bezug auf die lipidsenkende Hintergrundtherapie hinweisen oder auf ein unterschiedliches Basisrisiko (Hinweise darauf zeigen sich in einer unterschiedlichen Rate an Myokardinfarkten je nach Region im Kontrollarm; Nordamerika 7,4 % vs. Europa 4,3 %). Informationen zur Hintergrundtherapie nach Regionen liegen nicht vor, um diese Feststellung möglicherweise zu erklären. Zwar weist auch die geografische Region „Europa“ selbst einen sehr heterogenen Versorgungsstandard auf, jedoch bleibt unklar, ob eher die Ergebnisse der Region Nordamerika oder der Region Europa dem deutschen Versorgungskontext ähneln.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diskutiert. Dies resultierte in der Anerkennung der positiven FOURIER-Outcome-Daten für Europa und der Erweiterung des Anwendungsgebietes von Evolocumab am 16. Mai 2018 (Amgen, 2018a). Die FOURIER-Studie war auf den primären und den sekundären Schlüsselendpunkt gepowert und ist nicht darauf ausgelegt gewesen, statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Behandlungseffekts von Evolocumab zwischen den Regionen aufzuzeigen. Dennoch zeigen alle beobachteten Subgruppenergebnisse einen konsistenten und gleichgerichteten Effekt bezüglich der KV-Ereignisreduktion im Evolocumab-Arm (Amgen GmbH, 2018b). Signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen in der Europa-Subgruppe konnten außerdem für Endpunkte, wie z.B. den primären Kombinationsendpunkt [HR 0,91 95%KI 0,83-1,00, p=0,0464] und den Endpunkt Zeit bis zum ersten MI [HR 0,83 95%KI 0,71-0,96, p=0,0464] zu Gunsten von Evolocumab beobachtet werden. Zur Untersuchung der beobachteten Interaktion zwischen Region und Behandlungseffekt für den sekundären Schlüsselendpunk führte Amgen eine Reihe an Analysen durch, um mögliche Ursachen zu prüfen. Explizit wurden hier zwei Fragen im Detail analysiert:	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Bestehen mögliche Unterschiede bezüglich den Baseline Charakteristika zwischen den unterschiedlichen Regionen (siehe Tabelle 4)? 2. Kann die für den sekundären Schlüsselendpunkt beobachtete Interaktion durch die erhobenen Baseline Kovariaten bzw. alle weiteren erhobenen Variablen erklärt werden (siehe Tabelle 4)? Ein Vergleich der Baseline Charakteristika der FOURIER-Studie, insbesondere hinsichtlich der Faktoren, die das KV Risiko beeinflussen, zeigt nur kleine Unterschiede zwischen den geografischen Regionen auf (Amgen, 2018c). So wurden exemplarisch etwas mehr Diabetiker (Nordamerika 41,4 % vs. Europa 32,8 %) und Hypertoniker (Nordamerika 87,5 % vs. Europa 79,1 %) in Nordamerika eingeschlossen. In Europa wurden hingegen ein größerer Anteil an Patienten mit einem akuten Herzinfarkt <1 Jahr (Nordamerika 14,1 % vs. Europa 22,3 %) und einem aktiven Raucherstatus (Nordamerika: 30,5% vs. Europa: 25,6%) in die FOURIER-Studie eingeschlossen. In Gänze sind die beobachteten Unterschiede zwischen den geografischen Regionen jedoch als gering einzustufen. Es ergab sich kein eindeutiges Muster hinsichtlich der Verteilung der Ausprägungen der erhobenen Variablen, um die beschriebene Interaktion zu erklären.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Beantwortung der zweiten Frage wurden umfassende univariate und multivariate Analysen durchgeführt. Es wurden alle erfassten und potentiell prädiktiven Kovariaten (insgesamt eine Anzahl von 79) untersucht, diese sind nachfolgend im Detail in Tabelle 4 dargestellt:	

Tabelle 4 Übersicht getesteter Variablen

Stratification Factor (1)	
Scr LDL-C>=85MG/DL	
Demographics (4)	
Age >= 75 Years	White vs Non-white
Sex	Hispanic/Latino vs Non-hispanic
Baseline Measures (12)	
BMI Group (< 25, 25-<30, ≥ 30 kg/m^2)	Trig Quartile Group
BL weight Quartile Grp.	Glucose Group (<100, ≥ 100 mg/dL)
SBP Group (<130, ≥ 130 mmmHg)	Glycemic Control Med. taken
DBP Group (<85, ≥ 85 mmmHg)	ALT Normal flag
LDL-C Reflex Quartile Group	AST Normal flag
HDL Cholesterol Quartile Group	BL hsCRP<2 mg/L (Y/N)
Conmeds (7)	
High Intensity Statin Use at IC	Aspirin and/or P2Y12 Inhibitor Use
High Intensity Statin Use at BL	Beta-blocker Use

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Ezetimibe Use	ACE inhibitor or ARB and/or Aldosterone Antagonist Use
Aspirin Use	
Risk Factors (15)	
Number of Major Risk Factors	Non-MI Related Coronary Revasc
Type 1 or 2 Diabetes	Residual Coronary Artery Disease
Age >= 65 Years	Scr HDL-C<40 (M) or <50 mg/dL (F)
MI or Stroke w/n 6 Months	Scr hsCRP>2 mg/L
Current Smoker (Y/N)	Scr LDL>130 or non-HDL≥160 mg/dL
Additional MI or Stroke	Metabolic Syndrome CRF Reported
Symptomatic PAD with History of MI or Non-hemorrhagic Stroke	Categorized Number of Major and Minor Risk Factors
Number of Minor Risk Factors	
Medical History (40)	
Coronary Artery Disease	Renal Insufficiency
Angina	Cerebrovascular Disease
Myocardial Infarction	Coronary Stent
Cor. Artery Bypass Graft	Atherosclerotic Carotid Arterial Disease
Percutaneous Coronary Intervention	Atherosclerotic Vertebral Arterial Disease
Cereb./Peri Arterial Disease	Ankle Brachial Index <0.85
Transient Ischem. Attack	Any ASCVD
Stroke	Type 1 Diabetes Mellitus
Peripheral Arterial Disease	Type 2 Diabetes Mellitus

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Limb Amputation	Smoking History (current, former, never)
Peripheral Revascularization	Number of Qualifying CV Events
Atrial Fibrial/Flutt.	Latest MI<2 Year
Atrial Fibrial/Flutter (current /former)	Latest MI<=12 Months
Congestive Heart Failure	Latest MI<=6 Months
CHF Current NYHA Class (I, II, III, IV)	Latest MI none, <1, 1-<2, >=2 yrs
Known Left Ventricle System Function	Latest PAD none, <0.5, 0.5-<1, >=1 yr
Left Ventricle System Function Status (LVEF ≥ 50%, 40-49%, 30-39%, < 30%)	Latest Stroke none, <0.5, 0.5-<1, >=1 yr
Cardiac Device/Pacemaker	PAD Alone
Hypertension	MI Alone
Treated Hypertension	Stroke Alone

Bei der univariaten Analyse wurde für jede einzelne Kovariate getestet, ob diese die Interaktion zwischen Behandlung und Region zu einem hinreichenden Anteil erklären kann. Hierfür wurde getestet, ob sich der p-Wert des Interaktionstests für den sekundären Schlüsselendpunkt (p-Wert 0,017) durch das Hinzufügen der einzelnen Kovariate zum Modell soweit verändert, dass der Wert 0,05 überschritten wird. Dies konnte jedoch für keine der geprüften Kovariaten beobachtet werden. In sämtlichen durchgeführten Analysen konnte keine prädiktive

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Variable identifiziert werden, mit der die beobachtete Interaktion alleinig und eindeutig hätte erklärt werden können. Es ist explizit zu erwähnen, dass LDL-C, als wichtigster pharmakodynamischer Biomarker für den Effekt von Evolocumab, keine Unterschiede in den unterschiedlichen geografischen Regionen aufzeigt. So sind die medianen Baseline LDL-C-Werte zwischen den Regionen (Nordamerika 91 mg/dl vs. Europa 93 mg/dl) vergleichbar. Ebenso war das Ausmaß des LDL-Senkungseffekts im Evolocumab-Arm im Studienverlauf in Europa vergleichbar mit dem der nordamerikanischen Population. Dies war auch konsistent mit den Ergebnissen aller anderen Studien aus dem PROFICIO Studienprogramm zu Evolocumab. Einer keiner dieser Studien wurden regionale Unterschiede hinsichtlich der Pharmakodynamik festgestellt. In der Gesamtheit der durchgeführten Analysen konnte kein eindeutiger und relevanter Unterschied zwischen den verschiedenen Regionen bezüglich der verfügbaren Variablen gefunden werden. Dies trifft auf die untersuchten Variablen der unterschiedlichsten Kategorien zu, auf die LDL-C Senkung, die Baseline Patientencharakteristika, die Studiendurchführung und die verwendete Hintergrundtherapie in FOURIER. Zudem waren die Effektschätzer aller betrachteten Subgruppen gleichgerichtet und entsprachen der Richtung des Gesamtergebnisses der FOURIER-Studie (Amgen GmbH,	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2018b). Wir möchten explizit darauf hinweisen, dass dies auch für die Effektschätzer der Subgruppendarstellung geografische Region für alle Regionen und für die anderen relevanten Endpunkte (primärer Kombinationsendpunkt, Zeit bis zum ersten MI, Zeit bis zum ersten Schlaganfall und Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisierung) zutrifft. Das IQWiG berichtet im Anhang A 2.1 Ergebnisse von eigens berechneten Subgruppenanalysen zur geografischen Region. Das Vorgehen des IQWiG ist jedoch nicht valide und widerspricht dem seit dem 10.07.2017 in Kraft getretenen Methodenpapier 5.0 (IQWiG, 2017). Auf Seite 195 wird dort explizit berichtet, dass ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt, wenn der p-Wert des Interaktionstests <0,05 liegt. In diesem Fall werden die Ergebnisse der Subgruppen nicht zu einem gemeinsamen Effektschätzer gepoolt, sondern für jede Subgruppe einzeln berichtet. Das IQWiG weicht in der Nutzenbewertung allerdings von diesem Vorgehen ab und präsentiert in Anhang A 2.1 Detailergebnisse auch für Subgruppenanalysen, bei denen der p-Wert des Interaktionstests >0,05 liegt. Darüber hinaus verwendet das IQWiG abweichend zu Amgen für die Berechnungen der Subgruppenanalyse keine patientenindividuellen Daten. Dies führt aufgrund des Informationsverlusts zu (leicht) verzerrten Ergebnissen. Es lässt sich daher festhalten, dass sich durch die vom IQWiG durchgeführten Berechnungen keine zusätzlichen Erkenntnisse	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ergeben haben und dass das Vorgehen des IQWiG an dieser Stelle nicht valide ist. **Vorgeschlagene Änderung:** Amgen sieht keine relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region, da dies nicht konsistent in den verschiedenen Endpunkten gezeigt wurde. Zudem konnte trotz einer sehr gewissenhaften Prüfung aller dokumentierter Kovariablen keine eindeutige Variable identifiziert werden, die diesen Effekt biologisch plausibel erklären kann	
S. 18 f. S. 24 f.	***6. Eignung der APHERESE-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der Apherese (Fragestellung 3): Zu kurzer Beobachtungszeitraum*** **Argumentation IQWiG:** **Zusammenfassung:** Der Beobachtungszeitraum von 6 Wochen der randomisierten Vergleichsphase ist zu kurz für die Beurteilung langfristiger Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patienten-relevante Endpunkte. **Zitat IQWiG:** „*[…] Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei*	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, abzuleiten. Dies liegt maßgeblich an der zu kurzen randomisierten Studiendauer von nur 6 Wochen. […] Ein Beobachtungszeitraum von 6 Wochen im randomisierten Vergleich lässt keinerlei Aussagen über eine langfristige Behandlung, weder mit Evolocumab noch mit der Vergleichstherapie (Apherese) zu. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechend vergleichbarer Verfahren im Anwendungsgebiet [1,18] sowie entsprechend des Beschlusses des G-BA [19] auch in dieser Population vor dem Hintergrund einer Dauertherapie eine längere Studiendauer als sinnvoll erachtet, um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patienten-relevante Endpunkte beurteilen zu können (siehe Abschnitt 2.7.2.1).“ *„[…] Der vom pU festgelegten Mindeststudiendauer von 4 Wochen für den Studieneinschluss bezüglich Fragestellung 3 wird nicht gefolgt.“* **Anmerkung Amgen:** Amgen folgt nicht der Einschätzung des IQWiG und betrachtet die APHERESE-Studie als geeignete Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber einer Lipidapheresebehandlung.	Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der Hypercholesterinämie sowie der damit verbundenen dauerhaften kontinuierlichen Gabe von Evolocumab bzw. des dauerhaften Bedarfes der Patientinnen und Patienten für eine

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das eindeutige und im Studienprotokoll festgesetzte Ziel der APHERESE-Studie war die Senkung des LDL-C möglichst auf ein Level, das eine Weiterführung der regelmäßigen Lipidapherese-Behandlung nicht mehr notwendig macht, sodass diese folglich vermieden werden kann (operationalisiert über den Endpunkt Apheresevermeidung). Auf Basis der robusten Daten der bisherigen klinischen Studien der Phase 2 und 3 ist Amgen der Meinung, dass eine Beobachtungsdauer von 5 bis 6 Wochen ausreicht, um hierfür einen statistisch validen Nachweis zu erbringen. Für diese Fragestellung bedarf es keines längeren Beobachtungszeitraums. Es ist möglich im vorliegenden Fall einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. Lebensqualität, aber auch eine Reduktion tatsächlicher Lipidapherese-Prozeduren durch Evolocumab innerhalb einer Beobachtungsdauer von 5 bis 6 Wochen nachzuweisen. Eine Verbesserung kardiovaskulärer Outcomes, wie z.B. MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) wurde in dieser Studie nicht untersucht und war zu keinem Zeitpunkt Bestandteil der Zielsetzung der APHERESE-Studie. Amgen begründet diese Position ergänzend durch folgende Argumente:	LDL-Apherese, wird die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um Aussagen aus der Studie zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. LDL-Apherese ableiten zu können. Um beurteilen zu können, welche langfristigen Effekte bei einem andauernden Verzicht auf eine LDL-Apherese erreicht werden können und ob die festgestellte „Vermeidung der Lipidapherese“ tatsächlich dauerhaft anhält, wäre eine deutlich längere Studiendauer erforderlich gewesen. Somit wird die Studie aufgrund der zu kurzen Dauer nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

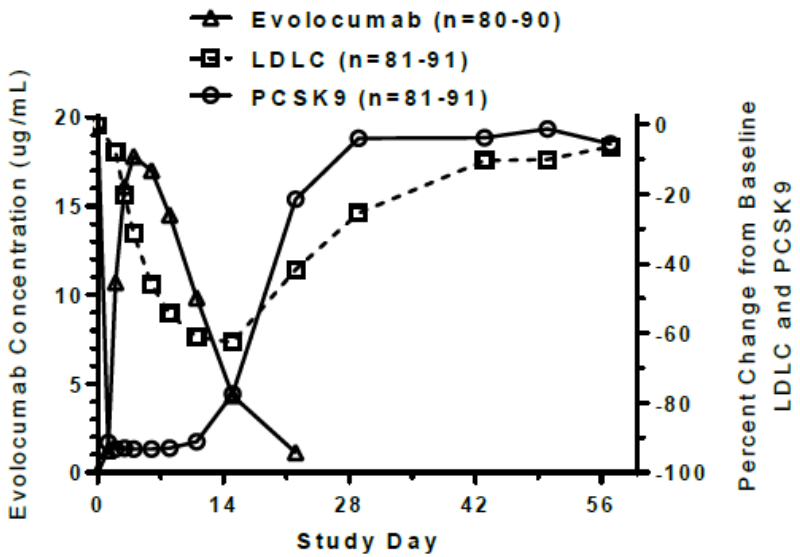
Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Für das Erreichen des Endpunktes Apheresevermeidung ist einzig der Einfluss des Ausmaßes der LDL-C-Senkung in der Studie entscheidend 2. Durch das Erreichen des Endpunktes Apheresevermeidung ergeben sich direkte Verbesserungen bei der Lebensqualität der Patienten 3. Evolocumab führt zu einer schnellen, robusten und konsistenten LDL-C- Senkung 4. Die Senkung des LDL-C durch Evolocumab erfolgt dauerhaft auf gleichbleibendem Niveau Das Ausmaß der LDL-C-Senkung ist maßgeblich für das Erreichen des Endpunkts Apheresevermeidung. Die Indikationstellung für die Lipidapherese orientiert sich primär an dem Niveau der LDL-C Werte, also folglich daran, dass der Patient infolge hinreichend dokumentierter Therapierefrakterität über dem LDL-C Zielwert liegt. Andere positive putative Therapiefolgen der Lipidapherese, wie z.B. rheologische Folgen oder inflammatorisch mindernde Effekte können zwar angestrebt werden, sind für die Entscheidung zur Durchführung einer Lipidapherese allerdings keine ausreichende Grundlage. Dies liegt vor allem daran, dass einzig der LDL-C Wert ein klar quantifizierbarer Wert ist, für den eindeutige Behandlungsempfehlungen (LDL-C Zielwerte) vorliegen und auf	

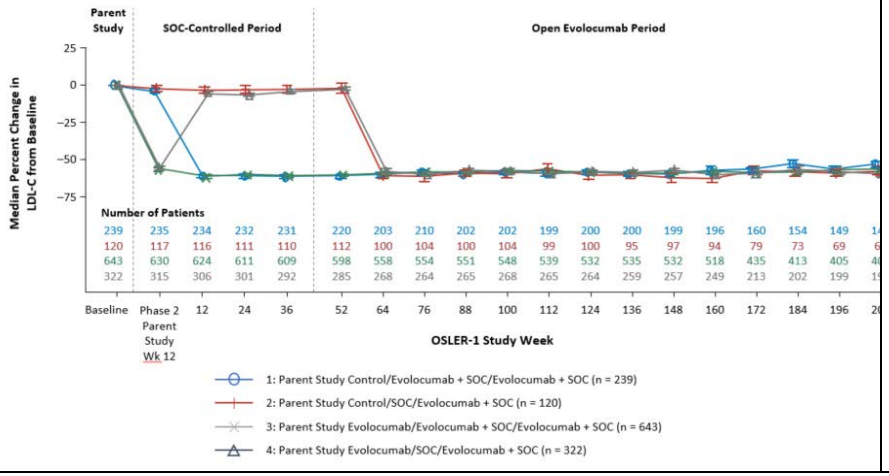
Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dessen Basis eine Indikationsstellung zur Lipidapherese akzeptiert ist. Ein stabiles LDL-C Level durch eine Evolocumab-Behandlung stellt sich bereits umfassend innerhalb von 4 Wochen ein, eine weitere Beobachtung über 6 Wochen hinweg hätte keinen Zusatzerkenntnisgewinn gebracht. Evolocumab wirkt schnell und führt innerhalb kürzester Zeit zu einer annähernd vollkommenen Suppression der PCSK9-Spiegel. Das maximale Ansprechen erfolgt bereits nach 14 Tagen (Abbildung 1). Ergänzende Informationen wurden bereits im Evolocumab AMNOG Dossier und der schriftlichen Stellungnahme aus dem Jahr 2015 dargestellt (Amgen GmbH, 2015).	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 *Abbildung 1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit Evolocumab (140 mg Q2W) hinsichtlich PCSK9-Suppression und LDL-C-Senkung Quelle: (European Medicines Agency, 2015)* Alle bisher mit Evolocumab durchgeführten klinischen Studien zeigten innerhalb von weniger als 4 Wochen eine konsistente und ausgehend von den Werten zu Studienbeginn zusätzliche	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LDL-C Senkung um ca. 60 % (Koren et al., 2014, Robinson et al., 2014, Raal et al., 2015, Sabatine et al., 2017). Diese durch die Verabreichung von Evolocumab erzielbare LDL-C Senkung führt zu einer sehr profunden und konstanten LDL-C-Senkung über einen langfristigen Behandlungszeitraum. Aus der OSLER-1 Studie liegen zum jetzigen Zeitpunkt LDL-C-Werte über den Zeitraum von bis zu 4 Jahren vor (siehe Abbildung 2).  	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 2 Mediane % Veränderung LDL-C von Baseline bis Woche 208 in OSLER-1 *Quelle: (Koren et al., 2017)* Amgen folgt deshalb nicht der Position des IQWiG und hält eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen für geeignet. Für die in der APHERESE-Studie untersuchte Fragestellung ist es nicht erheblich, dass es sich bei Evolocumab um eine Dauertherapie für Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie handelt. Darüber hinaus wurde der Einfluss von Evolocumab auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und koronarer Revaskularisierungen durch die FOURIER-Studie belegt (Amgen GmbH, 2018b). Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen einer medikamentösen LDL-C Senkung, deren Einfluss auf die Atherosklerose und die Reduktion von KV Ereignissen. Dieser wurde erstmals bereits im Jahr 2010 auf Basis der CTTC-Metaanalyse beschrieben (CTT Collaboration, 2010, Cannon et al., 2015). Dieser Zusammenhang basiert auf der klinischen Evidenz von Statinen der frühen KV Outcome-Studien. Durch die klinische Evidenz von Evolocumab aus der FOURIER-Studie	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde dieser Kausalzusammenhang nun auch für den PCSK9i Evolocumab beschrieben. Bei der Lipidapherese handelt es sich um ein invasives Therapieverfahren, welches die Patienten in ihrer Lebensqualität stark einschränkt. Mit einer Sitzungsdauer von 1,5 bis 3 Stunden (Grutzmacher und Kleinert, 2012), einem Therapiezyklus in Deutschland von i.d.R. 7 Tagen (Ertl et al., 2016), und oftmals weiten Anreisewegen zum Therapieort stellt die Lipidapherese ein sehr zeitintensives Verfahren dar. Für viele Patienten ist dies die letzte Möglichkeit zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, die allerdings mit einer Vielzahl physischer und psychischer Einschränkungen einhergeht und auch auch die Lebensqualität von Patienten stark beeinträchtigt (Rosada et al., 2016, De Gucht et al., 2018). Nach längerer Therapiedauer ist häufig eine Shuntanlage erforderlich, die insbesondere bei älteren Patienten problematisch sein kann. Nicht selten erzeugen extrakorporale Verfahren chronische Entzündungen, die wiederum zu chronischen Schmerzen führen können (Rosada et al., 2016). Eine Apheresevermeidung kann deshalb maßgeblich zu einer Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen. Der Endpunkt Apheresevermeidung und der Endpunkt Verbesserung der Lebensqualität sind beide patientenrelevant.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beide zeigen in der APHERESE-STUDIE klare positive Effekte bereits nach einer Vergleichsphase von 5/6 Wochen. Amgen möchte an dieser Stelle explizit darauf hinweisen, dass die Evidenzlage für Evolocumab deutlich profunder ist als die Datenlage für den Einsatz der Lipidapherese. Trotz der deutlichen Reduktion der LDL-C-Werte durch die Lipidapherese fehlt es bis heute an Evidenz auf Basis von RCT, die die Wirkung der Lipidapherese auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse belegt. **Vorgeschlagene Änderung:** Die APHERESE-Studie eignet sich für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese und sollte für die weitere Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte herangezogen werden.	
S. 18 f.	***7. Eignung der APHERESE-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der Apherese (Fragestellung 3): Möglicherweise wurde die LDL-Apherese bei einigen Patienten nicht als Ultima Ratio eingesetzt*** **Zusammenfassung:** Einige Patienten erhielten möglicherweise keine maximal tolerierbare lipidsenkende	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie, die Voraussetzung für die LDL-Apherese als Ultima Ratio ist. **Zitat IQWiG:** „*[…] Neben der entscheidenden Problematik der zu kurzen Studiendauer ist zudem fraglich, ob die Population der APHERESE-Studie der vorliegenden Fragestellung entspricht, die voraussetzt, dass die LDL-Apherese als Ultima Ratio eingesetzt wird. Das Kriterium, dass die Patientinnen und Patienten bereits eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben, war kein Einschlusskriterium der Studie. In Konsequenz wurde damit möglicherweise bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten die LDL-Apherese nicht als Ultima Ratio eingesetzt, oder aber es wurde zwischenzeitlich die medikamentöse Behandlung aufgrund der bestehenden Behandlung mit LDL-Apherese reduziert. In letzterem Fall wäre es jedoch sinnvoll gewesen, eine Eskalation der medikamentösen Therapie im LDL-Apherese-Arm zu ermöglichen, da die APHERESE-Studie das Einsparpotenzial für LDL-Apherese durch Eskalation der medikamentösen Therapie untersuchen sollte und dies dann auch im Vergleichsarm für einen fairen Vergleich notwendig gewesen wäre.“* **Anmerkung Amgen:** Amgen folgt der Einschätzung des IQWiG nicht und betrachtet die individuell maximal tolerierbare LLT in der APHERESE-Studie als korrekt umgesetzt.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Leitlinien verschiedener Länder empfehlen eine Lipidapherese als Ultima Ratio bei KV Hochrisikopatienten, bei denen eine weitere LDL-C-Senkung zusätzlich zur maximal tolerierten medikamentösen Lipidtherapie notwendig ist (Vogt, 2016, Moriarty, 2006). In Deutschland ist die Voraussetzung für eine Lipidapherese eindeutig definiert: Eine grundsätzlich über mindestens 12 Monate dokumentierte maximale tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung muss verabreicht worden sein, ohne dass der Patient damit seinen LDL-C Zielwert hätte erreichen können (G-BA, 2018a). Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist zusätzlich zur Lipidapherese möglich und sollte in geeigneter Weise durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Indikation zur Lipidapherese ist das individuelle kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten generell als sehr hoch einzuschätzen. Der Grund hierfür sind häufig genetische Erkrankungen wie die familiäre Hypercholesterinämie oder therapierefraktäre Verläufe, bei denen die sehr hohen LDL-C-Werte der Patienten mittels herkömmlicher diätetischer und medikamentöser Behandlungen nicht ausreichend gesenkt werden können. Hinzu kommt, dass viele dieser Patienten bereits an bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen leiden. Bei diesen Patienten kann daher auch häufig eine Progredienz	Die Patientinnen und Patienten hätten in der vorliegenden Fragestellung gemäß den Anwendungsvoraussetzungen nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für die LDL-Apherese keine weiteren Optionen, mit medikamentösen und diätetischen Maßnahmen eine weitere Lipidsenkung zu erreichen (therapierefraktärer Verlauf). In diesen Fällen ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“- Therapieoption einzusetzen. Die Richtlinie des G-BA regelt die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Es ist jedoch aus den Angaben der Studie nicht ersichtlich, dass diese

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der kardiovaskulären Erkrankung beobachtet werden (Vogt, 2016). Einschlusskriterium der APHERESE-Studie war eine stabile und klinisch indizierte Apherese >3 Monate vor Randomisierung, die aufgrund der individuellen Anamnese und des individuellen Risikos durch den behandelnden Arzt schon vor Beginn der APHERESE-Studie eingeleitet wurde. Amgen ist daher davon überzeugt, dass die Lipidapherese bei allen in der APHERESE-Studie eingeschlossenen Patienten eindeutig klinisch indiziert war. Die vor Studieneinschluss angewandte stabile Hintergrund-Lipidtherapie wurde in der APHERESE-Studie weitergeführt. Je nach Verträglichkeit und bekannter vollständiger oder teilweiser Statinintoleranz der Patienten wurden, sofern möglich, Statine auch in Kombination mit Ezetimib oder anderen Lipidsenkern eingesetzt. Im Detail erhielten die Patienten in der APHERESE-Studie folgende lipidsenkende Therapien: • 5 Patienten Statine, • 11 Patienten Statine in Kombination mit Ezetimib • 10 Patienten Statine mit weiteren, bzw. anderen Lipidsenkern • 8 Patienten andere Lipidsenker und keine Statine	Voraussetzungen erfüllt waren. Das Kriterium, dass die Patientinnen und Patienten bereits eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben, war kein Einschlusskriterium der Studie. 17,9 % der Patientinnen und Patienten erhielten gar keine medikamentöse lipidsenkende Therapie. Von den Patienten, die eine Statintherapie als lipidsenkende Therapie erhielten, entsprach bei über 50 % der Patienten die Dosis entweder einer “low intensity“ (15,4 %) oder nur der Hälfte der maximal möglichen Statindosis (46,2 %). Nur für einen Teil der Patienten liegt die Begründung vor, dass eine höhere Dosierung aufgrund einer Statinintoleranz nicht möglich war. Die Patienten erhielten neben Statinen auch weitere Lipidsenker, aber Informationen darüber, ob diese Lipidsenker allein, zusätzlich zur Statintherapie oder gar in Kombination gegeben wurden, liegen nicht vor. Somit ist unklar, ob ggf. bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten die LDL-Apherese nicht als Ultima Ratio eingesetzt wurde oder ob aufgrund der Behandlung mit LDL-Apherese die medikamentöse Behandlung reduziert wurde. Das primäre Ziel der APHERESE-Studie war aber bei Erreichen eines LDL-C-Zielwertes, die Apherese abzusetzen. Es wäre somit für einen fairen Vergleich sinnvoll gewesen,

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der APHERESE-Studie lag der mediane LDL-C-Wert zu Studienbeginn bei 152 mg/dl. Mehr als 89% der Patienten in der Studie wiesen ein sehr hohes KV Risiko auf. 87% der Patienten hatten eine diagnostizierte koronare Herzkrankheit (KHK). Durch eine einfache Hochtitration mittels zusätzlicher medikamentöser Lipidsenker wäre der individuelle Zielwert der Patienten nicht erreichbar gewesen (siehe Anmerkungen Amgen zu Punkt 9). **Vorgeschlagene Änderung:** Die APHERESE-Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der Lipidapherese eindeutig geeignet (Fragestellung 3), da der Einsatz einer in der Studie geforderten und mindestens 3 Monate im Voraus initiierten Behandlung mit der invasiven LDL-Apherese grundsätzlich dem Ansatz einer „Ultima Ratio“-Prozedur folgt.	durch die Option der Eskalation der medikamentösen Therapie im LDL-Apherese-Arm, eine Reduktion der LDL-Apheresen in diesem Arm ebenso zu ermöglichen.
S 35 f.	***8. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: Überschätzung der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 1 und Fragestellung 3)*** **Argumentation IQWiG:** **Zusammenfassung:** Die GKV-Zielpopulation ist überschätzt und liegt deutlich über der vom G-BA im Beschluss zur	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erstbewertung von Evolocumab (09.03.2016) genannten Zahl von 270 000 Patientinnen und Patienten. Auch die Zahl von 45.008 Patientinnen und Patienten, für die eine Apherese potentiell indiziert ist, ist überschätzt. **Zitat IQWiG:** *„Insgesamt liegen die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 (mit 653 819 Patientinnen und Patienten) deutlich oberhalb der Zahlen aus dem Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Evolocumab (mit 270 000 Patientinnen und Patienten) vom 09.03.2017 [31]. […] Aufgrund der genannten Kritikpunkte ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 überschätzt ist.* *Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt, die nur Fragestellung 3 betreffen:* • *[…] Auch unter Kenntnisnahme, dass die Angaben im Qualitätsbericht der KBV Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärem Verlauf nicht berücksichtigen, für die eine Apherese Behandlung potenziell indiziert aber noch nicht erfolgt ist, ist die vom pU ermittelte Anzahl von 45 008 GKV-Patientinnen und Patienten überschätzt.*	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[…] Aufgrund der genannten Kritikpunkte ist für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 3 von einer Überschätzung auszugehen." **Anmerkung Amgen:** Die Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde von Amgen korrekt berechnet. Der Ansatz ist grundsätzlich valide und tendenziell eher konservativ. D.h. für ein erhöhtes Ausmaß an Sicherheit bei der Berechnung wurde für die vorliegenden Fragestellungen von der Amgen GmbH nur auf Patienten mit dokumentierten Diagnosen und vorhandenen Daten aus den untersuchten Arztpraxen fokussiert. Patienten ohne dokumentierte Diagnosen und ohne dokumentierte LDL-C Werte im Untersuchungszeitraum April 2016-März 2017 wurden nicht in der Hochrechnung erfasst, auch wenn einige dieser Patienten möglicherweise für eine Therapie mit Evolocumab in Frage hätten kommen können. Da diese Unsicherheit jedoch nicht zu quantifizieren ist, wurde zugunsten der Sicherheit und Aussagekraft der Ergebnisse in der Hochrechnung auf diese Patientengruppen verzichtet. Eine detaillierte Diskussion der vom IQWiG kritisierten Vorgehensweise von Amgen bei der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation und der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen kann im Abschnitt „Anmerkungen Amgen zu Punkt 9" eingesehen werden.	<u>zur den Patientenzahlen</u> Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Herleitungen zu den Patientenzahlen im Dossier sind als Überschätzung zu bewerten. Insbesondere ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Selektion der Zielgruppe für die Patientenpopulation a1) nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Unklar ist beispielsweise die Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe sowie die Bestimmung der Statindosierung. In die Analyse zu den Patientenzahlen wurden auch Patienten mit niedrigeren Statin-Dosierungen sowie einer Therapie mit weiteren Statine berücksichtigt werden, das der pharmazeutische Unternehmer Statindosierungen mit Äquivalenten LDL-C-Senkungspotentialen in die Auswertungen mit

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG kam im Rahmen der Nutzenbewertung zu dem Fazit, dass die GKV-Zielpopulation in der von Amgen durchgeführten Analyse überschätzt wurde und als Orientierung die Zahl aus dem Beschluss des G-BA zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab vom 09.03.2016 heranzuziehen sei. In diesem Beschluss wurde eine Zahl von ca. 270.000 Patienten für die GKV-Zielpopulation ausgewiesen. Diese Zahl stellt aber gemäß der von Amgen durchgeführten Quantifizierung und aufgrund der Evidenz aus veröffentlichten Quellen, die eine ungefähre Einschätzung der Größenordnung der GKV-Zielpopulation ermöglichen (siehe Ausführung zu DEGS1 weiter unten), eine deutliche Unterschätzung der wahren Größe dar. Die Zahl von 270.000 Patienten aus dem G-BA Beschluss basierte auf der von der Firma Sanofi im Nutzendossier zur Bewertung des Zusatznutzens des Wirkstoffes Alirocumab vorgelegten Hochrechnung der GKV-Zielpopulation (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2015, G-BA, 2016b). Der wesentliche Unterschied zwischen der Quantifizierung von Sanofi und der für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab eingereichten Quantifizierung besteht in der Nicht-Erfassung der Statindosierung von Simvastatin 40 mg oder Äquivalent in der Quantifizierung von Sanofi (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2015). Dies führt dazu, dass die Behandlungsrealität (siehe	einbezieht. So geht der Unternehmer beispielsweise davon aus, dass Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 80 mg/dl und einer Therapie mit 40 mg Simvastatin auch bei einer Maximierung der Dosis nicht einen LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl erreichen und somit für Evolocumab infrage kommen würde. Auch wenn die tolerierten Statindosen unter den maximal zugelassenen Dosierungen liegen können, sind diese Annahmen doch mit starken Unsicherheiten hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer individuellen Zielwerterreichung behaftet. Aufgrund der genannten Unsicherheiten und der fehlenden Begründung, dass sich im Vergleich zum Beschluss vom 9. März 2016 die Datengrundlage zur Herleitung der Patientenzahlen in einer Art geändert hat, dass die Patientenzahlen in einem relevanten Ausmaß angepasst werden müssen, werden für den vorliegenden Beschluss dieselben Patientenzahlen, wie dem Beschluss vom 9. März 2016 zu Grunde gelegt. Die Patientenzahlen für die Gruppe a3) erscheinen jedoch unterschätzt. Die Anzahl der Patienten, die tatsächlich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten, kann als Untergrenze für die Patientengruppe a3) herangezogen werden. Da jedoch

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ausführungen Amgen zu Punkt 1 und Punkt 9) und auch die Rahmenvorgabe von KBV und GKV-SV nicht korrekt berücksichtigt werden. Bei Simvastatin 40 mg oder Äquivalent handelt es sich um die häufigste in Deutschland verabreichte Dosierung zur Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie. Es ist davon auszugehen, dass diese aufgrund von Statinunverträglichkeiten, der Ablehnung des Patienten oder auch der Auffassung des Arztes in vielen Fällen eine maximal tolerierbare Statindosis darstellt. Es kann jedoch sein, dass bei einigen Patienten trotzdem noch eine Steigerung der Statindosis möglich wäre. Hierfür wurde von der Firma Amgen eine Korrektur der Hochrechnung (Erläuterung siehe Anmerkungen Amgen zu Punkt 9) durch eine Eingrenzung der LDL-C Werte auf mindestens 80 mg/dl vorgenommen. Somit war sichergestellt, dass die Bedingung einer maximal tolerierbaren Statindosis bei gleichzeitiger Nicht-Erreichung des LDL-C Zielwertes als Voraussetzung für eine mögliche Evolocumab-Gabe für alle Patienten der GKV-Zielpopulation erfüllt war. Für eine Unterschätzung der GKV-Zielpopulation durch den G-BA sprechen auch veröffentlichte Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI). Im Rahmen der Studie „zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) wurden durch das RKI Befragungen und Untersuchungen bei Erwachsenen im Alter von 18-79 Jahren in Deutschland zur Erfassung der Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen durchgeführt (Scheidt-Nave et al.,	nicht auszuschließen ist, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die für eine LDL-Apheresebehandlung infrage kommen, auch eine erhalten, kann die Obergrenze deutlich höher liegen. Um zu ermitteln, bei welchen Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wäre ggf. eine Betrachtung der Therapie und der LDL-C-Werte über einen bestimmten Zeitraum erforderlich.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2013). Das Ziel der Analyse bestand darin, die Prävalenz der Dyslipidämie anhand der Messung des Gesamtcholesterins der untersuchten Patienten zu bestimmen. Werte oberhalb von 240 mg/dl wurden als deutlich erhöht eingestuft und als starker Hinweis auf eine Dyslipidämie aufgefasst. Zusätzlich wurden die Patienten danach gefragt, ob bei ihnen jemals eine ärztliche Diagnose für eine vorliegende Dyslipidämie gestellt wurde. Bei insgesamt 19,1% der untersuchten Frauen und Männer in der Altersgruppe 18-79 Jahre wurde ein Gesamtcholesterinwert von >240 mg/dl festgestellt. Der eigene Zustand war jedoch nur 43,6% der Männer und 41,2% der Frauen vorher bekannt. Dies weist auf eine sehr hohe Dunkelziffer bei der Diagnose von Fettstoffwechselstörungen hin. Überträgt man nun die vom RKI erhobenen Daten auf die Anzahl der Personen in Deutschland im Alter von 18-79 Jahren i.H.v. ca. 63,4 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2018), ergibt sich eine Gesamtzahl von Personen mit einem Gesamtcholesterinwert >240 mg/dl von ca. 12 Mio. Personen. Von diesem Zustand wussten folglich jedoch nur ca. 5 Mio. Personen. Die Studie des RKI zur Verbreitung der Fettstoffwechselstörungen zeigt, dass die Ausgangsbasis der von Amgen durchgeführten Quantifizierung der GKV-Zielpopulation und der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sehr nachvollziehbar und valide ist. Die Anzahl an diagnostizierten Hypercholesterinämien und	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gemischten Dyslipidämien i.H.v. ca. 7 Mio. Patienten aus der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation liegt damit sogar weit unter der vom RKI berichteten Zahl von ca. 12 Mio. Patienten. Berücksichtigt man aber, dass viele dieser Fälle bislang nicht ärztlich diagnostiziert wurden erscheint die Zahl von ca. 7 Mio. Patienten mit dokumentierten Diagnosen sehr plausibel. Neben der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 kritisiert das IQWiG in der Nutzenbewertung auch die Quantifizierung der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 3. Die ermittelte Zahl von 45.008 Patienten, die für eine Apheresebehandlung in Frage kommen bewertet das IQWiG als überschätzt. Es empfiehlt dabei die Orientierung an den publizierten Zahlen der KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017), auch wenn diese keine Patienten mit therapierefraktären Verläufen erfassen. Dieses Argument ist jedoch grundsätzlich abzulehnen. Die KBV-Qualitätsberichte erfassen jedes Jahr die Anzahl an gestellten und bewilligten Anträgen zur Durchführung einer Lipidapherese (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017). Die Lipidapherese kann dabei für Patienten mit einer schweren Hypercholesterinämie oder einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH), aber auch für Patienten mit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung indiziert sein. Es ist entscheidend,	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	darauf zu verweisen, dass die KBV-Qualitätsberichte nur die tatsächlich durchgeführten Apheresebehandlungen erfassen. Die Verfahrensordnung des G-BA definiert aber eindeutig, dass „[der pharmazeutische Hersteller][…] die Anzahl der Patienten in der GKV [angeben soll], für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen.“ (G-BA, 2018b) Der G-BA fordert also die Anzahl an Patienten zu ermitteln, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Evolocumab in Frage kommen. Es geht nicht darum die Anzahl an Patienten darzustellen, die aktuell mit der zVT behandelt wird. Für die vorliegende Fragestellung 3 bedeutet dies, dass der pU die Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation quantifizieren soll, für die eine Apheresebehandlung indiziert ist. Die Voraussetzung für eine Apheresebehandlung ist dabei, dass alle medikamentösen und diätetischen Möglichkeiten zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die Patienten ihren LDL-C Zielwert nicht erreichen können. In diesem Fall kann die Apherese als Ultima Ratio zur Lipidsenkung eingesetzt werden (G-BA, 2018a). Das IQWiG hält fest, dass die Anzahl von 45.008 Patienten, die für eine Behandlung mit einer Apherese in Frage kommen überschätzt ist, ohne dies zu begründen. Es gibt jedoch eine	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vielzahl an Gründen, die die große Diskrepanz zwischen der Anzahl an Patienten, die tatsächlich mit einer Apherese behandelt werden und der Anzahl an Patienten, die für eine Apheresebehandlung in Frage kommen, erklären. • Die Anzahl an Ärzten mit einer Genehmigung zur Durchführung einer Apherese ist limitiert (1129 zum 31.12.2017) (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017, G-BA, 2018a). • Für die Durchführung einer Apherese müssen umfassende bundeslandspezifische Anträge bei der Apherese-Kommission der KV eingereicht werden (Kassenärztliche Vereinigung Bayerns, 2018, G-BA, 2018a). Für den ersten Antrag müssen zusätzlich ein lipidologisches und ein kardiologisches bzw. angiologisches Gutachten vorgelegt werden (Vogt, 2016, G-BA, 2018a). • Bei einem positiven Bescheid durch die Apherese-Kommission erfolgt die Kostenübernahme durch die Krankenkassen für 1 Jahr. Zur Fortsetzung der Therapie müssen anschließend jedes Jahr neue Anträge gestellt werden (Vogt, 2016, Schettler et al., 2012, G-BA, 2018a). • Die Apherese ist grundsätzlich eine belastende Prozedur und geht mit erheblichen Einschränkungen der	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität einher. Es gibt Hinweise auf physische und mentale Einschränkungen der Patienten durch die Apheresebehandlung, die zu einer Ablehnung der Apheresebehandlung durch die Patienten führen können (De Gucht et al., 2018, Rosada et al., 2016). • Die Apheresebehandlung muss potenziell lebenslänglich durchgeführt werden und erfordert eine Sitzung pro Woche (Ertl et al., 2016). Die Dauer einer Sitzung beträgt zwischen 1,5 und 3 Stunden (Grutzmacher und Kleinert, 2012). Insgesamt ist die Apherese dadurch sehr belastend für den Patienten und führt zu Einschränkungen der Lebensführung und Arbeitsgestaltung. Es ist daher plausibel anzunehmen, dass die Apherese durch viele Patienten abgelehnt wird. • Viele Patienten und Ärzte wissen nicht um die Möglichkeit zur Durchführung einer Apherese (Heigl et al., 2009, Julius et al., 2013). • Eine flächendeckende Versorgung mit Apheresezentren für alle Patienten mit einer Indikation ist nicht per se gewährleistet. Patienten müssten ggf. lange Anfahrtswege für eine Behandlung in Kauf nehmen. Alle diese Punkte machen klar, dass es sich bei der Apherese um eine aufwendige und für den Patienten sehr einschränkende	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsmethode handelt. Dies wird begleitet durch eine limitierte Anzahl an durchführungsberechtigten Ärzten, Zentren und aufwendige Antragsprozesse, die jährlich wiederholt werden müssen. Folglich ist es plausibel, dass eine große Differenz zwischen der Anzahl an Patienten mit einer Indikation zur Apherese und der Anzahl an Patienten, die tatsächlich eine Apherese erhalten existiert. **Vorgeschlagene Änderung:** Auf Grundlage der ausführlichen und transparent dargestellten ergänzenden Informationen zur im Dossier von Evolocumab vorgelegten Quantifizierung der GKV-Patientenpopulation und der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Fragestellung 1 und Fragestellung 3 (siehe Anmerkungen Amgen zu Punkt 9) ist Amgen davon überzeugt, dass die im Dossier präsentierten Zahlen korrekt sind. Die im Beschluss des G-BA vom 09.03.2016 ausgewiesenen Zahlen zur GKV-Zielpopulation stellen hingegen eine Unterschätzung der wahren Größe dar. Für die Diskrepanz zwischen der Anzahl an Patienten mit einer Indikation zur Durchführung einer Apherese und der Anzahl an Patienten, die gemäß dem KBV-Qualitätsbericht im Jahr 2016 mit einer Apherese behandelt wurden, gibt es, wie im obigen Abschnitt umfassend dargelegt, klare und plausible Gründe.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 34. f	***9. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: Bewertung des Vorgehens des pU bezüglich der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 1 und Fragestellung 3)*** **Argumentation IQWiG:** **Zusammenfassung:** Das Vorgehen des pU zur Quantifizierung der GKV-Zielpopulation ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. **Zitat IQWiG:** *„Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielgruppe ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. […] Ein Analysebericht für die nicht interventionelle Datenbankstudie wurde nicht mitgeliefert. Es fehlen weitergehende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung, die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. […]* • *Nicht nachvollziehbar, wie der Faktor für das Ärztehopping (18,6 %) bestimmt wurde.* • *[…] Stichprobenzusammensetzung unklar. […]* • *Gemäß dem Paul-Ehrlich-Institut [30] sind die Patientinnen und Patienten, bei denen eine Steigerung*	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Statindosis eine therapeutische Option darstellt, von der Behandlung mit Evolocumab ausgeschlossen. Aus den Angaben im Dossier ist es jedoch unklar, ob [Patienten eingeschlossen wurden] bei denen eine Dosissteigerung [der Statine] möglich ist […] • *[…] nicht nachvollziehbar wie bei den Patientinnen und Patienten die Höhe der Dosierung der Statine im Rahmen der Analyse bestimmt wurde.* • *Durch die Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit dokumentierten LDL-C-Werten werden die Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die zwar keinen dokumentierten LDL-C-Wert haben, jedoch für eine Behandlung mit Evolocumab infrage kommen.* • *Die Eingrenzung des LDL-C-Werts auf mindestens 80 mg/dl ist nicht vollständig nachvollziehbar. Gemäß der ESC / EAS-Leitlinie [27,28] sollen Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Wert von < 100 mg/dl und Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl erreichen.*	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• *[…] unklar, wie oft und in welchem Zeitrahmen der LDL-C-Wert von mindestens 80 mg/dl diagnostiziert werden musste, um im Rahmen der Analyse berücksichtigt zu werden.* *Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt, die nur Fragestellung 3 betreffen:* • *[…] Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärem Verlauf unklar. Der pU geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 130 mg/dl und einer Ausschöpfung aller medikamentösen und diätischen Optionen zur Lipidsenkung ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen. Diese Annahme begründet er jedoch nicht.* **Anmerkung Amgen:** Um die Zweifel des IQWiG an der Validität und Aussagekraft der Ergebnisse der durchgeführten Hochrechnung ausräumen zu können, möchte Amgen im Folgenden einzeln, ausführlich und in transparenter Weise auf die jeweiligen Kritikpunkte aus der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen: • *<u>Qualität und Repräsentativität der Datengrundlage IQVIA Disease Analyzer (DA):</u>* Insgesamt beinhaltet der IQVIA DA anonymisierte Daten aus Arztpraxen aus	Siehe Ausführungen zu Nr. 8.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deutschland, dem Vereinigten Königreich, Frankreich und Österreich (Becher et al., 2009). Aus Deutschland liefern über 2.500 niedergelassene Ärzte regelmäßig Daten an den IQVIA DA (Stand 2009: 2.351 Praxen aus Deutschland mit ca. 17 Mio. Patientendaten) (Becher et al., 2009, GBE-Bund, 2017). Dies folgt der Erhebungsmethode eines Panels. Zur Bewertung von Validität und Repräsentativität des IQVIA DA ist eine Publikation von Becher et al. aus dem Jahr 2009 verfügbar. Hieraus ist zu entnehmen, dass in der IQVIA DA Datenbank Daten für Deutschland seit dem 1. Juli 1989 verfügbar sind. Neue Daten werden alle 6 Wochen nach einem Monatsende in die Datenbank integriert. Die Daten werden durch eine Schnittstelle direkt aus dem Arztinformationssystem erhoben. Bei den Daten handelt es sich um täglich anfallende Routinedaten (Diagnosen, Prozeduren, Therapien, Verordnungen, Laborparameter. Die Daten werden bei Ihrer Erhebung auf ihre Plausibilität hin überprüft und mit weiteren relevanten Daten wie ATC und ICD-Codes verknüpft. Anschließend werden diese anonymisiert und entsprechend der aktuellen Datenschutzbestimmungen gespeichert. Um die natürliche Fluktuation im Panel auszugleichen werden ausscheidende Praxen durch neue Praxen ersetzt (z.B. 3,6% der Praxen im Jahr 2007). Insgesamt besteht das	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Panel aus Arztpraxen, die 11 verschiedenen Fachbereichen zuzuordnen sind. Die mit Abstand Größte Gruppe stellen jedoch die Hausärzte, also Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten, dar (diese machen ca. 50% des Panels aus). Das Panel setzt sich aus Praxen aus allen 16 deutschen Bundesländern zusammen. Zur Überprüfung der Repräsentativität wurde von IQVIA analysiert, ob die Merkmalsverteilung der Praxen im Panel der Merkmalsverteilung insgesamt der Facharztgruppen in Deutschland entspricht. Hierzu wurden die Charakteristika der Praxen und Ärzte im Panel mit denen aus der Ärztestatistik der KBV verglichen. Zusätzlich wurden in ähnlicher Weise die Charakteristika von Patienten, die Daten zu verschiedenen Indikationsgebieten und die Verschreibungsdaten geprüft und mit allgemein zugänglichen Quellen der deutschen Versorgungsrealität verglichen (z.B. Arzneimittelverordnungsreport). Alle Vergleiche zeigten, dass eine hohe Übereinstimmung der Merkmalsverteilung zwischen dem IQVIA DA und den veröffentlichten Quellen bestand und nur kleine Abweichungen in bestimmten Bereichen zu verzeichnen waren (z.B. waren die Krebspatienten im IQVIA DA tendenziell etwas jünger als im Bundesdurchschnitt). Die	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten des IQVIA DA werden darüber hinaus auf den Internetseiten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes beschrieben und dort als repräsentatives Panel, das eine facharztgruppenspezifische Hochrechnung ermöglicht, bezeichnet (GBE-Bund, 2017). • *Umfassender Analyseplan:* ein umfassender Analyseplan (z.B. gemäß den STROSA Kriterien) wird vom G-BA im Rahmen der Dossiererstellung nicht gefordert. Amgen möchte jedoch gerne alle Details der durchgeführten Quantifizierung der Patientenpopulation offenlegen und adressiert entsprechend alle genannten Kritikpunkte des IQWiG im Rahmen dieser Stellungnahme ausführlich (siehe Ausführungen der unten stehenden Stichpunkte). • *Hopping-Faktor:* Der Hopping-Faktor wurde von Amgen in der Hochrechnung berücksichtigt, um für den Fakt zu korrigieren, dass einige Patienten bei einer Erkrankung mehrere Ärzte gleichzeitig konsultieren. Hierdurch wird das Risiko von Doppelzählungen minimiert. Der Hopping-Faktor von 18,6% wurde durch die Statistik-Abteilung von IQVIA bereitgestellt und wird jedes Jahr aktualisiert. Diese ist bei der Schätzung des Faktors folgendermaßen vorgegangen: Grundlage der Schätzung war die Datenbank der Gesellschaft für Datenverarbeitung (GfD). Die Datenbank setzt sich aus Daten von	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Apothekenrechenzentren zusammen. Jedem Arzt wird hier eine anonymisierte Arztnummer zugewiesen, die es erlaubt zu überprüfen von wievielen unterschiedlichen Ärzten ein Patient Verordnungen erhalten hat. Der Hopping-Faktor wurde anschließend pro Fachrichtung ermittelt. Die hierfür untersuchten Verordnungsdaten setzten sich zusammen aus Verordnungen der Bereiche „Bluthochdruck, Antidepressiva, NSAID, und BPH“, „Osteoporose“, „Schmerzen“, „Asthma/COPD, Diabetes, Epilepsie“ und „alle PZN (10% Zufall)“. • *Zusammensetzung der Stichprobe:* wie bei jeder Analyse üblich wird je nach Fragestellung eine eigene Stichprobe zur Schätzung der gesuchten Parameter herangezogen. Im Dossier wurden zwei unterschiedliche Analysen präsentiert. Zunächst wurde eine Schätzung der Prävalenz der Patienten mit einer Diagnose für eine Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie jeweils für die Jahre 2014, 2015 und 2016 durchgeführt. Um diese Analyse durchführen zu können, ist es lediglich erforderlich, dass die gesuchten Diagnosen in den Daten der jeweiligen Praxis verzeichnet sind (in diesem Fall handelte es sich um folgende ICD-10 Diagnosen: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.8 und E78.9). Die gesuchten Diagnosen lagen entsprechend bei 1.072 Praxen (aus dem Panel von über 2500 Praxen), in denen 1.323	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hausärzte tätig waren, vor. Für die Quantifizierung der GKV-Zielpopulation wurden jedoch deutlich mehr Variablen benötigt, um die gesuchte GKV-Zielpopulation mit hinreichender Sicherheit quantifizieren zu können (z.B. dokumentierte LDL-C Werte, Verordnungsdaten der Statine etc.). Die benötigten Daten lagen folglich bei 770 Praxen vor, in denen 946 Hausärzte tätig waren. Der vom IQWiG festgestellte Unterschied der Anzahl an Patienten mit einer Diagnose für eine Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie von 6.891.291 für die bloße Prävalenzbestimmung im Jahr 2016 und von 7.003.521 für den Zeitraum April 2016-März 2017 geht auf die leicht unterschiedlich gewählten Zeiträume und Stichproben zurück. Der numerische Unterschied zwischen den Stichproben beträgt dabei jedoch nur 1,6%, sodass die Reliabilität dieser Zahl gewährleistet ist. • *Steigerung der Statindosis:* wie der Beschreibung im Dossier zu entnehmen war, wurden in der Hochrechnung Patienten berücksichtigt, die eine Statindosierung von mindestens 40 mg Simvastatin oder Äquivalent erhielten. Dies entspricht einer Dosis von Atorvastatin 20 mg und damit auch der niedrigsten möglichen Statindosis in FOURIER. Weiterhin ist den Anmerkungen von Amgen zu Punkt 1 zu entnehmen, dass die Dosierung 40 mg Simvastatin bei Patienten mit sehr hohem	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kardiovaskulären Risiko die häufigste in Deutschland eingesetzte Statindosierung ist und diese auch der Rahmenvorgabe für Arzneimittel und dem im Medikationskatalog der KBV festgelegten Standard exakt entspricht. Um eine bestmögliche externe Validität der Hochrechnung zu gewährleisten wurde diese Dosierung folglich in die Hochrechnung miteingeschlossen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Patienten, die eine Behandlung mit Simvastatin 40 mg erhalten auch eine Hochtitrierung des Statins auf 40 mg Atorvastatin oder gar 80 mg Atorvastatin vertragen könnten. Eine maximal tolerierbare Statindosis ist allerdings Voraussetzung für die Gabe von Evolocumab gemäß der Zulassung und damit auch Voraussetzung für den Einschluss der betroffenen Patienten in die Quantifizierung. Um diesem Punkt Rechnung zu tragen wurde bei der Quantifizierung ein „Sicherheitsbereich“ eingezogen. Dieser lag bei 70-79 mg/dl LDL-C. Die dahinterstehende Annahme war, dass ein Patient mit Simvastatin 40 mg möglicherweise eine Hochtitrierung auf bis zu 80 mg Atorvastatin erfahren könnte. Gemäß den veröffentlichten Daten aus der Literatur geht eine Verdoppelung der Statindosis beginnend mit 40 mg Simvastatin jedoch nur mit einer zusätzlichen Reduktion des LDL-C von 4-6% einher. Das LDL-C eines Patienten, der also bei 80 mg/dl LDL-C mit	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Simvastatin 40 mg behandelt werden würde, würde bei einer Hochtitrierung auf 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent um maximal 6% sinken. Dieser Patient hätte dann ein LDL-C von (rein rechnerisch) 75,2 mg/dl. Eine weitere Hochtitrierung auf Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent würde wiederum zu einer zusätzlichen LDL-C Reduktion um 6% führen. Der Patient hätte dann ein LDL-C von 70,7 mg/dl und würde damit seinen Zielwert von <70 mg/dl LDL-C immer noch nicht erreicht haben. Das gewählte Vorgehen ist also eine Möglichkeit um sicherzustellen, dass alle erfassten Patienten ihren Zielwert von 70 mg/dl LDL-C auch bei einer theoretisch noch möglichen Hochtitrierung auf die Maximaldosis von 80 mg Atorvastatin oder Äquivalent nicht erreichen können. Dieses Vorgehen ist als sehr konservativ einzustufen, da vermutlich nicht jeder Patient, der mit 40 mg Simvastatin oder Äquivalent behandelt wird auf eine Maximaldosis aufgrund von Unverträglichkeiten oder einer fehlenden Einwilligung eingestellt werden kann. Dieses Vorgehen stellt also die notwendige Balance zwischen interner und externer Validität der Analyse her. • *Definition der eingeschlossenen Statindosis:* Um bei der Quantifizierung berücksichtigt zu werden, musste für die Patienten im Zeitraum von April 2016-März 2017 mindestens eine Verordnung mit mindestens Simvastatin	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	40 mg oder Äquivalent vorliegen. Es wäre jedoch denkbar, dass ein Patient im Beobachtungszeitraum z.B. zunächst eine Verordnung von Atorvastatin 80 mg und anschließend aufgrund einer Unverträglichkeit eine Verordnung von 40 mg Atorvastatin erhielt. In diesem Fall wurde die Statindosis für die Quantifizierung immer anhand der zuletzt erhaltenen Verschreibung klassifiziert, die eine Überlappung mit dem Tag der letzten LDL-C Messung aufwies (im Beispiel wäre das Atorvastatin 40 mg, wenn der Patient vom Arzt z.B. eine Packung mit 100 Stück Atorvastatin verordnet bekommen hat und der Arzt an Tag 53 nach der Verordnung das LDL-C bestimmen ließ). So wurde sichergestellt, dass stets die für den Patienten relevanteste Dosis einbezogen wurde und diese auch in direkter Verbindung mit dem gemessenen LDL-C Wert stand. • *Eingrenzung der Hochrechnung auf Patienten mit vorhandenem LDL-C Wert:* es ist korrekt, dass Patienten ohne LDL-C Wert aber mit Indikation für Evolocumab möglicherweise von der Hochrechnung ausgeschlossen wurden. Es wäre jedoch aufgrund der zu hohen Unsicherheit nicht praktikabel und gerechtfertigt gewesen die Herleitung zur Indikation von Evolocumab ohne dokumentierte LDL-C Werte durchzuführen. Für die Indikation von Evolocumab ist es maßgeblich das LDL-C	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des Patienten unter einer maximal tolerierbaren Statinbehandlung und die Distanz zum LDL-C Zielwert des Patienten zu kennen. Andernfalls ist die Indikation für Evolocumab gemäß der Zulassung nicht sicher gegeben. Eine Vernachlässigung des LDL-C Werts hätte folglich dazu geführt, dass möglicherweise Patienten in die Hochrechnung eingeschlossen worden wären, für die keine Indikation für eine Behandlung mit Evolocumab besteht. Das gewählte Vorgehen von Amgen war also konservativ und fokussierte auf eine hohe Aussagekraft und Validität der Analyse. Es ist zusätzlich anzumerken, dass der fehlende Einbezug von Patienten ohne dokumentierte LDL-C Werte tendenziell dazu geführt hat, dass die GKV-Zielpopulation unterschätzt wurde. Dies steht auch im Widerspruch zur Gesamtkritik des IQWiG, dass der pU die GKV-Zielpopulation überschätzt hat. • *Eingrenzung der Patientenpopulation anhand des LDL-C Werts auf ≥80 mg/dl:* Zunächst ist festzuhalten, dass die alleinig für die Hochrechnung vorgenommene Eingrenzung des LDL-C Werts auf 80 mg/dl eine konservative Festlegung ist, um sicherzustellen, dass nur Patienten mit einer theoretisch maximal tolerierbaren Statindosis in die Schätzung der GKV-Zielpopulation mit einbezogen wurden (siehe Ausführungen zum Stichpunkt „Steigerung der Statindosis“). Wie im Dossier	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beschrieben liegt der für die Patienten in der Hochrechnung postulierte LDL-C Zielwert bei <70 mg/dl. Weshalb dieser Zielwert allerdings für alle Patienten in der GKV-Zielpopulation gilt, wird im Folgenden näher erläutert. Es ist korrekt, dass den Leitlinien der ESC/EAS zufolge der LDL-C Zielwert für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko bei <100 mg/dl LDL-C und der LDL-C Zielwert für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko bei <70 mg/dl LDL-C liegt (Piepoli et al., 2016). Alternativ ist in beiden Fällen eine Reduktion des LDL-C Ausgangswertes um mind. 50% angezeigt, wenn der Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl (hohes Risiko) oder zwischen 70 und 135 mg/dl (sehr hohes Risiko) liegt. Zusätzlich ist hier die Arzneimittelrichtlinie des G-BA, Anlage 3 zur berücksichtigen, in der bestimmt ist, dass nur Patienten mit einem mindestens hohen kardiovaskulären Risiko für eine Behandlung mit Lipidsenkern in Frage kommen (definiert als eine über 20% Ereignisrate in 10 Jahren, die auf Basis der zur Verfügung stehenden gängigen Risikokalkulatoren kalkuliert werden kann). Es ist gemäß den Einschlusskriterien der FOURIER-Studie und den Risikoprofilen der Patienten der APHERESE-Studie unzweifelhaft, dass die in den Studien eingeschlossenen Patienten ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufwiesen, für die ein Zielwert von <70 mg/dl oder alternativ eine Reduktion des LDL-C Ausgangswertes zwischen 70 und 135 mg/dl um mind. 50% gilt (Piepoli et al., 2016, Amgen GmbH, 2018b). Für andere Patienten gemäß der Zulassung könnte jedoch auch ein hohes kardiovaskuläres Risiko zugrunde liegen. Auf S. 52 ff. des eingereichten Nutzendossiers zu Evolocumab hat Amgen bereits ausführlich dargelegt, weshalb ein Zielwert von <70 mg/dl LDL-C auch für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko gelten sollte (Amgen GmbH, 2018a). Im Kern dieser Ausführungen ist festzuhalten, dass die neuesten Erkenntnisse aus der FOURIER-Studie, aber auch die Erkenntnisse aus der IMPROVE-IT-Studie und den CTTC-Meta-Analysen klar zeigen, dass auch Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko von einer weiteren Reduktion des LDL-C auf unter 70 mg/dl profitieren (Sabatine et al., 2017, Cannon et al., 2015, CTT Collaboration, 2010, CTT Collaboration, 2012, CTT Collaboration, 2015). Der Grund ist, dass das kardiovaskuläre Risiko auch bei diesen Patienten durch eine weitere LDL-C Senkung zusätzlich in relevantem Ausmaß reduziert werden kann. Darüber hinaus werden diese Ergebnisse von zahlreichen IVUS-Studien (intravaskulärer Ultraschall) gestützt, die belegen, dass eine Regression der Atherosklerose bei einem LDL-C von	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	etwa 70 mg/dl und niedriger einsetzt (siehe Ausführungen und Belege im Dossier, Modul 3A, S. 52 ff.) (Amgen GmbH, 2018a, Nicholls et al., 2016). Es wäre demnach unethisch, diese umfassende Evidenz bei der Behandlung der Patienten zu vernachlässigen und bei diesen eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen in Kauf zu nehmen. Folglich sollte der Zielwert von <70 mg/dl LDL-C als Mindestkriterium zur Behandlung aller Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko aufgefasst werden. • *Operationalisierung des LDL-C Wertes:* um bei der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation eingeschlossen zu werden, musste im Untersuchungszeitraum von April 2016-März 2017 mindestens ein LDL-C Wert vorliegen. Dieser musste sich mit einer Statinverordnung, definiert durch die geforderte Mindestdosierung von 40 mg Simvastatin oder Äquivalent, zeitlich überschneiden. Hierdurch wurde sichergestellt, dass der verzeichnete LDL-C Wert auch unter Therapie erhoben wurde und damit von Bedeutung für die Indikationsstellung für Evolocumab war. Das IQWiG bemängelt außerdem, dass der pU die Annahme nicht begründet, weshalb Patienten ihren LDL-C Zielwert unter Ausschöpfung aller medikamentöser und diätetischer Optionen	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur Lipidsenkung nicht erreichen können, sofern sie einen LDL-C ≥130 mg/dl im Rahmen der Quantifizierung der GKV-Zielpopulation aufweisen. Dieser Annahme liegt folgende Überlegung zugrunde: in der Quantifizierung wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens mit Simvastatin 40 mg oder Äquivalent behandelt wurden und ein LDL-C ≥ 80 mg/dl aufwiesen (für eine Erläuterung dieser Eingrenzung des LDL-C Wertes siehe Anmerkungen Amgen zum Stichpunkt „Eingrenzung der Patientenpopulation anhand des LDL-C Werts auf ≥80 mg/dl“). Zusätzlich wurde für die Berechnung der Anzahl an Patienten, die für eine Apherese in Frage kommen, nur jene mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, definiert durch einen ICD-10 Code für einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder eine pAVK, eingeschlossen. Sollte ein Patient nun aber ein LDL-C ≥130 mg/dl aufweisen, so könnte dieser Patient auch unter Ausschöpfung aller noch vorhandenen medikamentösen lipidsenkenden Therapien den klar indizierten LDL-C Zielwert von <70 mg/dl nicht erreichen. Um dies zu demonstrieren, kann folgende simple theoretische Rechnung durchgeführt werden: ein Patient, der ein LDL-C von ≥130 mg/dl aufweist und mit Simvastatin 40 mg oder Äquivalent behandelt wird, kann unter der Annahme einer Statinverträglichkeit zunächst auf Atorvastatin 40 mg oder	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Äquivalent hochtitriert werden. Durch die zusätzliche LDL-C Reduktion von maximal 6% (Nicholls et al., 2010) käme der Patient nun auf ein LDL-C von 122,2 mg/dl. Durch eine weitere Titration auf die maximale Statindosis von Atorvastatin 80 mg oder Äquivalent würde der Patient analog einen LDL-C Zielwert von 114,9 mg/dl erreichen. Anschließend könnte der Patient noch mit weiteren Lipidsenkern behandelt werden. Aufgrund der Datenlage käme hier zunächst Ezetimib in Frage (Cannon et al., 2015, Piepoli et al., 2016). Bei einer angenommenen zusätzlichen Reduktion des LDL-C durch Ezetimib i.H.v. 24% würde der Patient nun ein LDL-C von 87,3 mg/dl erreichen (Cannon et al., 2015, Morrone et al., 2012). Aufgrund der schlechten Datenlage wäre es nun fragwürdig, dem Patienten noch weitere Lipidsenker zu verabreichen. Es wäre aber theoretisch möglich dem Patienten zusätzlich Colesevelam zu verordnen. Unter der Annahme einer weiteren LDL-C Reduktion durch die Gabe von Colesevelam i.H.v. 11% würde der Patient nun einen LDL-C Wert von 77,7 mg/dl erreichen (Bays et al., 2006). In letzter Instanz wäre es nun noch möglich dem Patienten Fenofibrat zu verabreichen. Auch wenn keine belastbaren Daten für die zusätzliche LDL-C Reduktion durch Fenofibrat in Kombination mit Ezetimib und Anionenaustauschern existieren, kann näherungsweise eine zusätzliche LDL-C Reduktion von 5-7% angenommen werden (Grundy et al., 2005, Farnier et al., 2005). Hierdurch würde der Patient nun letztlich ein LDL-C von	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	72,3 mg/dl erreichen. Rein rechnerisch würde dieser Patient seinen Zielwert von <70 mg/dl LDL-C also auch durch die maximale Ausschöpfung aller verfügbaren medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung nicht erreichen können, wodurch die Indikation zur Apherese gegeben wäre. Es ist anzumerken, dass dabei mögliche Nebenwirkungen einer maximalen lipidsenkenden Therapie ausgeblendet wurden und diese in der Realität zu berücksichtigen sind. An dieser Stelle muss betont werden, dass in der Versorgungsrealität kein Patient mit einer solchen lipidsenkenden Maximaltherapie (d.h. Statin + Ezetimib + Anionenaustauscher + Fibrat) beobachtet werden konnte. Gemäß der unter Punkt 1 und 2 präsentierten IQVIA DA Daten erhielten nur 0,07% der Patienten mit einem LDL-C ≥ 70 mg/dl eine Kombinationstherapie bestehend aus Statinen und zwei weiteren Lipidsenkern oder aus zwei weiteren Lipidsenkern ohne Statine (Kategorie „sonstige Kombinationen“). Die Annahme der Gabe einer lipidsenkenden Maximaltherapie ist damit wenig realistisch. Die Kalkulation beweist aber, dass ≥130 mg/dl LDL-C eine plausible Grenze für die Quantifizierung der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko darstellt, die für eine Apheresebehandlung bei einer gleichzeitigen Vorbehandlung mit mindestens Simvastatin 40 mg oder Äquivalent in Frage kommen.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Auf Basis der in den Anmerkungen zu Punkt 8 und 9 dargelegten Gründe hält Amgen die präsentierten Zahlen für die GKV-Patientenpopulation und die Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Fragestellung 1 (GKV-Zielpopulation: 653.819, Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: 197.269) und Fragestellung 3 (GKV-Zielpopulation: 45.008, Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: 45.008) für korrekt. Die durchgeführte Quantifizierung ist valide, robust und wurde transparent beschrieben. Sie ist tendenziell konservativ und weist darüber hinaus eine hohe externe Validität auf.	

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

Literaturverzeichnis

AKOBENG, A. K. 2008. Assessing the validity of clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 47**,** 277-82.

AMGEN 2017a. Clinical Study Report: 20110118.

AMGEN 2017b. Clinical Study Report: 20110118 - Synopsis.

AMGEN 2018a. Fachinformation Repatha® (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

AMGEN 2018b. Subgroup Analysis.

AMGEN 2018c. Summary of key baseline characteristics by region.

AMGEN GMBH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Evolocumab (Repatha®) Modul 4 A. *Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie.*

AMGEN GMBH 2018a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Evolocumab (Repatha®) Modul 3 A. *Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.*

AMGEN GMBH 2018b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Evolocumab (Repatha®) Modul 4 A. *Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.*

AMGEN GMBH 2018c. IMS® Disease Analyzer Germany Hochrechnung der Zielpopulation von Repatha.

BAYS, H., RHYNE, J., ABBY, S., LAI, Y. L. & JONES, M. 2006. Lipid-lowering effects of colesevelam HCl in combination with ezetimibe. *Curr Med Res Opin,* 22**,** 2191-200.

BECHER, H., KOSTEV, K. & SCHRODER-BERNHARDI, D. 2009. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther,* 47**,** 617-26.

CANNON, C. P., BLAZING, M. A., GIUGLIANO, R. P., MCCAGG, A., WHITE, J. A., THEROUX, P., DARIUS, H., LEWIS, B. S., OPHUIS, T. O., JUKEMA, J. W., DE FERRARI, G. M., RUZYLLO, W., DE LUCCA, P., IM, K., BOHULA, E. A., REIST, C., WIVIOTT, S. D., TERSHAKOVEC, A. M., MUSLINER, T. A., BRAUNWALD, E., CALIFF, R. M. & INVESTIGATORS, I.-I. 2015. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med,* 372**,** 2387-97.

CATAPANO, A. L., GRAHAM, I., DE BACKER, G., WIKLUND, O., CHAPMAN, M. J., DREXEL, H., HOES, A. W., JENNINGS, C. S., LANDMESSER, U., PEDERSEN, T. R., REINER, Z., RICCARDI, G., TASKINEN, M. R., TOKGOZOGLU, L., VERSCHUREN, W. M. M., VLACHOPOULOS, C., WOOD, D. A., ZAMORANO, J. L., COONEY, M. T. & GROUP, E. S. C. S. D. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J,* 37**,** 2999-3058.

CTT COLLABORATION 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet,* 376**,** 1670-1681.

CTT COLLABORATION 2012. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet,* 380**,** 581-590.

CTT COLLABORATION 2015. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet,* 385**,** 1397-1405.

CUI, L., JAMES HUNG, H. M., WANG, S. J. & TSONG, Y. 2002. ISSUES RELATED TO SUBGROUP ANALYSIS IN CLINICAL TRIALS. *Journal of Biopharmaceutical Statistics,* 12**,** 347-358.

DAVIDSON, M. H. 2005. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opinion on Drug Safety,* 3**,** 547-557.

DE GUCHT, V., CROMM, K., VOGT, A., JULIUS, U., HOHENSTEIN, B., SPITTHOVER, R. M., RAMLOW, W., SCHETTLER, V. J. J. & MAES, S. 2018. Treatment-related and health-related quality of life in lipoprotein apheresis patients. *J Clin Lipidol*.

ERTL, J., PARHOFER, K. G. & DIPPEL, F.-W. 2016. Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland. *CardioVasc,* 16**,** 51-56.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2015. *Assessment report Repatha International non-proprietary name: evolocumab* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf [Accessed 06.07.2018].

FARNIER, M., FREEMAN, M. W., MACDONELL, G., PEREVOZSKAYA, I., DAVIES, M. J., MITCHEL, Y. B., GUMBINER, B. & EZETIMIBE STUDY, G. 2005. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J,* 26**,** 897-905.

FDA. 2011. *FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury* [Online]. U.S. Food & Drug Administration,. Available: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm [Accessed 06.07.2018].

FERENCE, B. A., GINSBERG, H. N., GRAHAM, I., RAY, K. K., PACKARD, C. J., BRUCKERT, E., HEGELE, R. A., KRAUSS, R. M., RAAL, F. J., SCHUNKERT, H., WATTS, G. F., BOREN, J., FAZIO, S., HORTON, J. D., MASANA, L., NICHOLLS, S. J., NORDESTGAARD, B. G., VAN DE SLUIS, B., TASKINEN, M. R., TOKGOZOGLU, L., LANDMESSER, U., LAUFS, U., WIKLUND, O., STOCK, J. K., CHAPMAN, M. J. & CATAPANO, A. L. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J,* 38**,** 2459-2472.

FORD, I. & NORRIE, J. 2016. Pragmatic Trials. *N Engl J Med,* 375**,** 454-63.

G-BA. 2016a. *Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf [Accessed 06.07.2018].

G-BA. 2016b. *Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach*

§35a SGB V - Evolocumab [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf [Accessed 06.07.2018].

G-BA. 2018a. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1579/MVV-RL-2018-02-15-iK-2018-05-12-AT-11-05-2018-B6.pdf [Accessed 06.07.2018].

G-BA. 2018b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO_2017-11-17_iK-2018-04-12.pdf [Accessed 06.07.2018].

GBE-BUND. 2017. *IMS® Disease Analyzer* [Online]. Available: http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=453&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=DQ&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=12&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=50790603&hlp_nr=2&p_janein=J [Accessed 06.07.2018].

GINSBERG, H. N., ELAM, M. B., LOVATO, L. C., CROUSE, J. R., 3RD, LEITER, L. A., LINZ, P., FRIEDEWALD, W. T., BUSE, J. B., GERSTEIN, H. C., PROBSTFIELD, J., GRIMM, R. H., ISMAIL-BEIGI, F., BIGGER, J. T., GOFF, D. C., JR., CUSHMAN, W. C., SIMONS-MORTON, D. G. & BYINGTON, R. P. 2010. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med,* 362**,** 1563-74.

GRUNDY, S. M., VEGA, G. L., YUAN, Z., BATTISTI, W. P., BRADY, W. E. & PALMISANO, J. 2005. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol,* 95**,** 462-8.

GRUTZMACHER, P. & KLEINERT, C. 2012. Lipid apheresis techniques: current status in Germany. *Clin Res Cardiol Suppl,* 7**,** 20-3.

HEIGL, F., HETTICH, R., LOTZ, N., REEG, H., EDER, B., STECKHOLZER-KROTH, K., BROWATZKI, M., HARRE, K. & ARENDT, R. 2009. Indication and implementation of lipidapheresis, rheopheresis, or immunoadsorption (lessons learnt from Germany's largest apheresis center). *Atheroscler Suppl,* 10**,** 137-41.

IQWIG. 2011. *Ezetimib bei Hypercholesterinämie Abschlussbericht* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-02-ezetimib-bei-hypercholesterinaemie.1279.html [Accessed 06.07.2018].

IQWIG. 2017. *Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Accessed 06.07.2018].

IQWIG. 2018. *Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2351/2018-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Evolocumab-D-345.pdf [Accessed 06.07.2018].

JULIUS, U., TASEVA, K., FISCHER, S., PASSAUER, J. & BORNSTEIN, S. R. 2013. Current situation of lipoprotein apheresis in Saxony. *Atheroscler Suppl,* 14**,** 51-5.

JUNI, P., ALTMAN, D. G. & EGGER, M. 2001. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj,* 323**,** 42-6.

KARANICOLAS, P. J., FARROKHYAR, F. & BHANDARI, M. 2010. Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how? *Can J Surg,* 53**,** 345-8.

KARLSON, B. W., BARTER, P. J., PALMER, M. K., LUNDMAN, P. & NICHOLLS, S. J. 2012. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 22**,** 697-703.

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG. 2017. *Qualitätsbericht 2017 - Berichtsjahr 2016* [Online]. Available: http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2017.pdf [Accessed 06.07.2018].

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG. 2018. *Medikationskatalog Fettstoffwechselstörungen* [Online]. Available: http://www.kbv.de/html/medikationskatalog.php [Accessed 06.07.2018].

KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BAYERNS. 2018. *Antrag auf Genehmigung der Lipidapheresebehandlung* [Online]. Available: https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Formulare/A-D/KVB-FORM-Genehmigungsantrag-Lipidapherese.pdf [Accessed 06.07.2018].

KEECH, A., SIMES, R. J., BARTER, P., BEST, J., SCOTT, R., TASKINEN, M. R., FORDER, P., PILLAI, A., DAVIS, T., GLASZIOU, P., DRURY, P., KESÄNIEMI, Y. A., SULLIVAN, D., HUNT, D., COLMAN, P., D'EMDEN, M., WHITING, M., EHNHOLM, C., LAAKSO, M. & INVESTIGATORS, F. S. 2005. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet,* 366**,** 1849-1861.

KOREN, M. J., LUNDQVIST, P., BOLOGNESE, M., NEUTEL, J. M., MONSALVO, M. L., YANG, J., KIM, J. B., SCOTT, R., WASSERMAN, S. M. & BAYS, H. 2014. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia. *The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase III Clinical Trial of Evolocumab,* 63**,** 2531-2540.

KOREN, M. J., SABATINE, M. S., GIUGLIANO, R. P., LANGSLET, G., WIVIOTT, S. D., KASSAHUN, H., RUZZA, A., MA, Y., SOMARATNE, R. & RAAL, F. J. 2017. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol,* 2**,** 598-607.

LAUFS, U., SCHARNAGL, H., HALLE, M., WINDLER, E., ENDRES, M. & MARZ, W. 2015. Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Dtsch Arztebl Int,* 112**,** 748-55.

LAW, M. R., WALD, N. J. & RUDNICKA, A. R. 2003. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ,* 326**,** 1423.

MAGHSOODI, N. & WIERZBICKI, A. S. 2016. Statins: general safety profile and association with myopathy. *Clinical Pharmacist,* 8.

MENZIN, J., AGGARWAL, J., BOATMAN, B., YU, J., STERN, K., HARRISON, D. J. & PATEL, J. G. 2017. Ezetimibe Use and LDL-C Goal Achievement: A Retrospective Database Analysis of Patients with Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Probable Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Spec Pharm,* 23**,** 1270-1276.

MORIARTY, P. 2006. LDL-apheresis Therapy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine***,** 282-288.

MORRONE, D., WEINTRAUB, W. S., TOTH, P. P., HANSON, M. E., LOWE, R. S., LIN, J., SHAH, A. K. & TERSHAKOVEC, A. M. 2012. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis,* 223**,** 251-61.

NGUYEN, K. A., LI, L., LU, D., YAZDANPARAST, A., WANG, L., KREUTZ, R. P., WHIPPLE, E. C. & SCHLEYER, T. K. 2018. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *European Journal of Clinical Pharmacology*.

NICHOLLS, S. J., BRANDRUP-WOGNSEN, G., PALMER, M. & BARTER, P. J. 2010. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol,* 105**,** 69-76.

NICHOLLS, S. J., PURI, R., ANDERSON, T., BALLANTYNE, C. M., CHO, L., KASTELEIN, J. J., KOENIG, W., SOMARATNE, R., KASSAHUN, H., YANG, J., WASSERMAN, S. M., SCOTT, R., UNGI, I., PODOLEC, J., OPHUIS, A. O., CORNEL, J. H., BORGMAN, M., BRENNAN, D. M. & NISSEN, S. E. 2016. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA,* 316**,** 2373-2384.

NOORDZIJ, M., TRIPEPI, G., DEKKER, F. W., ZOCCALI, C., TANCK, M. W. & JAGER, K. J. 2010. Sample size calculations: basic principles and common pitfalls. *Nephrol Dial Transplant,* 25**,** 1388-93.

PAGE, M. J., HIGGINS, J. P., CLAYTON, G., STERNE, J. A., HROBJARTSSON, A. & SAVOVIC, J. 2016. Empirical Evidence of Study Design Biases in Randomized Trials: Systematic Review of Meta-Epidemiological Studies. *PLoS One,* 11**,** e0159267.

PAUL-EHRLICH-INSTITUT 2017. Repatha - Auslegung der Indikation.

PIEPOLI, M. F., HOES, A. W., AGEWALL, S., ALBUS, C., BROTONS, C., CATAPANO, A. L., COONEY, M. T., CORRA, U., COSYNS, B., DEATON, C., GRAHAM, I., HALL, M. S., HOBBS, F. D. R., LOCHEN, M. L., LOLLGEN, H., MARQUES-VIDAL, P., PERK, J., PRESCOTT, E., REDON, J., RICHTER, D. J., SATTAR, N., SMULDERS, Y., TIBERI, M., VAN DER WORP, H. B., VAN DIS, I., VERSCHUREN, W. M. M., BINNO, S. & GROUP, E. S. C. S. D. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J,* 37**,** 2315-2381.

PITT, B., LOSCALZO, J., MONYAK, J., MILLER, E. & RAICHLEN, J. 2012. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol,* 109**,** 1239-46.

RAAL, F. J., STEIN, E. A., DUFOUR, R., TURNER, T., CIVEIRA, F., BURGESS, L., LANGSLET, G., SCOTT, R., OLSSON, A. G., SULLIVAN, D., HOVINGH, G. K., CARIOU, B., GOUNI-BERTHOLD, I., SOMARATNE, R., BRIDGES, I., SCOTT, R., WASSERMAN, S. M. & GAUDET, D. 2015. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet,* 385**,** 331-40.

ROBINSON, J. G., NEDERGAARD, B. S., ROGERS, W. J. & ET AL. 2014. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on ldl-c lowering in patients with hypercholesterolemia: The laplace-2 randomized clinical trial. *JAMA,* 311**,** 1870-1883.

ROSADA, A., KASSNER, U., BANISCH, D., BENDER, A., STEINHAGEN-THIESSEN, E. & VOGT, A. 2016. Quality of life in patients treated with lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol,* 10**,** 323-9 e6.

SABATINE, M. S., GIUGLIANO, R. P., KEECH, A. C., HONARPOUR, N., WIVIOTT, S. D., MURPHY, S. A., KUDER, J. F., WANG, H., LIU, T., WASSERMAN, S. M., SEVER, P. S., PEDERSEN, T. R., COMMITTEE, F. S. & INVESTIGATORS 2017. Evolocumab

and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med,* 376**,** 1713-1722.

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Alirocumab (Praluent®) Modul 3A.

SCHEIDT-NAVE, C., DU, Y., KNOPF, H., SCHIENKIEWITZ, A., ZIESE, T., NOWOSSADECK, E., GOSSWALD, A. & BUSCH, M. A. 2013. [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz,* 56**,** 661-7.

SCHETTLER, V., NEUMANN, C. L., HULPKE-WETTE, M., HAGENAH, G. C., SCHULZ, E. G., WIELAND, E. & GERMAN APHERESIS WORKING, G. 2012. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl,* 7**,** 15-9.

SEARCH COLLABORATIVE GROUP 2010. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *The Lancet,* 376**,** 1658-1669.

SPENCE, J. D. & DRESSER, G. K. 2016. Overcoming Challenges With Statin Therapy. *J Am Heart Assoc,* 5.

SPIETH, P. M., KUBASCH, A. S., PENZLIN, A. I., ILLIGENS, B. M., BARLINN, K. & SIEPMANN, T. 2016. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat,* 12**,** 1341-9.

SPITZENVERBAND BUND DER KRANKENKASSEN & KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG 2018. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2018 vom 29. September 2017.

STATISTISCHES BUNDESAMT. 2018. *13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland* [Online]. Available: https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&a=18,80&g [Accessed 06.07.2018].

STEEN, D. L., KHAN, I., ANSELL, D., SANCHEZ, R. J. & RAY, K. K. 2017. Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines. *BMJ Open,* 7**,** e013255.

STEG, P. G., SCHWARTZ, G. G., SZAREK, M., BHATT, D. L., BITTNER, V., DIAZ, R., EDELBERG, J., GOODMAN, S. G., HANOTIN, C., HARRINGTON, R., JUKEMA, J. W., LECORPS, G., MORYUSEF, A., PORDY, R., ROE, M., WHITE, H. D. & ZEIHER, A. The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome. American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions, 2018. American College of Cardiology.

STROES, E. S., THOMPSON, P. D., CORSINI, A., VLADUTIU, G. D., RAAL, F. J., RAY, K. K., RODEN, M., STEIN, E., TOKGOZOGLU, L., NORDESTGAARD, B. G., BRUCKERT, E., DE BACKER, G., KRAUSS, R. M., LAUFS, U., SANTOS, R. D., HEGELE, R. A., HOVINGH, G. K., LEITER, L. A., MACH, F., MARZ, W., NEWMAN, C. B., WIKLUND, O., JACOBSON, T. A., CATAPANO, A. L., CHAPMAN, M. J., GINSBERG, H. N. & EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONSENSUS, P. 2015. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J,* 36**,** 1012-22.

SUN, X., BRIEL, M., WALTER, S. D. & GUYATT, G. H. 2010. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ,* 340.

VOGT, A. 2016. Lipoproteinapherese. *Der Kardiologe,* 10**,** 187-198.

WENG, T. C., YANG, Y. H., LIN, S. J. & TAI, S. H. 2010. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther,* 35**,** 139-51.

WOOD, L., EGGER, M., GLUUD, L. L., SCHULZ, K. F., JUNI, P., ALTMAN, D. G., GLUUD, C., MARTIN, R. M., WOOD, A. J. & STERNE, J. A. 2008. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ,* 336**,** 601-5.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	6. Juli 2018
Stellungnahme zu	Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie), Nr. 636, A18-19, Version 1.0, Stand: 12.06.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung. Damit wird oft das Behandlungsziel bei geringem kardiovaskulärem Risiko erreicht, bei dem ein LDL-Cholesterin (LDL-C) unter 160 mg/dl empfohlen wird. Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind: • Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität, • Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung, • Belege zur Reduktion weiterer auf der Lipidstoffwechselstörung beruhender Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie), • individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit. Für die medikamentöse Senkung des LDL-C im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) Mittel der ersten Wahl. Nur für die Gruppe der Statine ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtsterblichkeit entsprechender Risikopatienten in zahlreichen randomisierten und kontrollierten Studien (RCT) wiederholt belegt. Für die meisten anderen Lipidsenker liegen bis auf Ezetimib keine validen Daten aus RCT vor, die eine Verbesserung der Prognose belegen (z. B. Cholesterin-Resorptionshemmer, Fibrate oder Nikotinsäurederivate).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei Patienten ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen (Primärprävention) ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei einem individuellen absoluten Risiko von ≥ 20 %, innerhalb von zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wird in aller Regel eine Statingabe empfohlen. Das Vorhandensein atherosklerotischer Erkrankungen oder deren Äquivalente (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK, abdominales Aortenaneurysma sowie manifester Diabetes mellitus mit diabetischen Organschäden oder zusätzlichen CV-Risikofaktoren, und chronische Niereninsuffizienz mit einem GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) oder einer familiären Hypercholesterinämie qualifiziert per se zur Indikationsstellung einer Statintherapie. Mit der üblichen Standardstatindosis wird bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht. Für jede weitere Erhöhung der Statindosis sind geringere absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Daher ist die Indikation für eine hohe Statindosierung kritisch zu stellen und lediglich für Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko gegeben. Die relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich unabhängig vom Ausgangswert des LDL-C. Sie korreliert mit der absoluten Senkung des LDL-C. Die Wirksamkeit einer Statintherapie ist umso größer, je höher das vorhandene kardiovaskuläre Risiko ist. Die Daten aus den vorliegenden klinischen Studien sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit auch bei Frauen und älteren Patienten (> 65 Jahre) (1).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Evolocumab ist ein Vertreter der Wirkstoffklasse der PCSK9-Hemmer. Genetische Studien haben gezeigt, dass inaktivierende Mutationen im PCSK9-Gen mit niedrigem LDL-C und einer geringen Inzidenz der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind (2). In den Zulassungsstudien konnte gezeigt werden, dass PCSK9-Hemmer als Monotherapie oder in Kombination mit Statinen das LDL-C um zusätzlich ca. 50 % senken können. Es wird erhofft, dass PCSK9-Hemmer in der Dauertherapie auch zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führen. Für eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität oder der Gesamtmortalität fehlen jedoch bisher Belege aus klinischen Studien. Evolocumab wird angewendet bei (3): • Erwachsenen mit **primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär)** oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie: o in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder o allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für die ein Statin kontraindiziert ist. • Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit **homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. • Erwachsenen mit **bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung** (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: o in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statindosis mit oder ohne andere lipidsenkenden Therapien, oder o allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für die ein Statin kontraindiziert ist. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Evolocumab erstmalig am 16.09.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Anwendung bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und die (im Mai 2018 neu zugelassene Anwendung) bei bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung sind nicht Gegenstand dieser Bewertung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung, S. 4, 8</td><td>

<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:

<table>
<tr><th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>ZVT[a]</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt[b]</td><td>maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipid-senkung</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt</td><td>andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</td><td>LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen)[c] ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis.
c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann.
LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin</td></tr>
</table>

Die vom G-BA festgelegten Subpopulationen (die sich teils auch aus der Zulassung ergeben) und die entsprechenden ZVT entsprechen denen aus dem vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung.

</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei Fragestellung 1 spricht der G-BA von nicht erreichten LDL-C-Zielwerten. Diese Zielwerte sind vom G-BA nicht weiter konkretisiert. Insgesamt ist davon auszugehen, dass als Therapieprinzip eine Titrationsstrategie (treat to target) zugrunde gelegt wird. Diese geht davon aus, dass für jeden Patienten ein individueller LDL-C-Wert als Schwelle für einen Behandlungsbeginn und auch ein Zielwert für das LDL-C festgelegt werden kann, den es durch die Therapie zu erreichen gilt. Es gilt bislang allerdings nicht als nachgewiesen, dass eine solche Strategie einer Therapiestrategie mit einer fixen Dosierung der Lipidsenker (fire and forget) – nämlich Dosierungen, für die in klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten ein für Patienten relevanter Nutzen belegt ist – überlegen ist (1). Beispielsweise empfiehlt die aktuelle Leitlinie der ACC/AHA eine Strategie, die sich an dem individuellen Risiko der Patienten und nicht an fixen LDL-C-Werten orientiert (wenngleich die Leitlinie die Interventionsschwellen äußerst niedrig setzt) (4). Dass LDL-C-Werte nicht und vor allem nicht über alle Wirkstoffklassen von Lipidsenkern ohne Beleg als valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte gelten können, beweisen die Erfahrungen v. a. mit Fibraten und den CETP-Hemmern (Torcetrapib, Dalcetrapib u. a.). Die Definition der Patientengruppen durch den G-BA anhand erreichter oder zu erreichender LDL-C-Werte, bei denen Evolocumab zum Einsatz kommen soll, muss vor diesem Hintergrund zumindest infrage gestellt werden. Selbst bei Akzeptanz der Titrationsstrategie und dieser Zielwerte bleiben Fragen zur Definition der Patientengruppen und ZVT offen:	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Es entspricht nicht den Erfahrungen, dass sich die Population der Fragestellung 1 eindeutig von der Population der Fragestellung 2 trennen lässt. Es ist möglich und in der Praxis nicht selten, dass Patienten in geringen/geringeren als den maximal zugelassenen Dosierungen Statine vertragen. Von dieser Gruppe die Patienten abzugrenzen, die Statine gar nicht einnehmen können (Population 2), erscheint theoretisch und aus klinischer Sicht nicht sinnvoll. 2. Auch die Patientenpopulation 1/2 scheint von der Population der Fragestellung 3 nicht klar abgrenzbar. Zumindest müsste für Population 3 ein LDL-C-Wert definiert werden, ab dem bei den Patienten (mit primärer Hypercholesterinämie – heterozygote familiäre und nicht familiäre – oder gemischter Dyslipidämie) eine so intensive Therapie wie die LDL-Apherese indiziert ist. Nach jetziger Definition könnten zu Population 3 zudem auch Patienten gehören, die Statine gar nicht vertragen und so auch der Fragestellung 2 zugeordnet werden könnten. 3. Wenn die Titrationsstrategie verfolgt wird und als Ziel das Erreichen bestimmter LDL-C-Werte definiert wird, ist es nicht nachvollziehbar, warum für die Population 2 andere Lipidsenker nur als Monotherapie die ZVT darstellen sollen. Zudem ist es nicht verständlich, warum die ZVT für die Population 2 sich von der für Population 1 unterscheiden soll (mit der Ausnahme, dass bei Fragestellung 1 Statine mit maximal tolerierter Dosis zusätzlich möglich sind). Wenn die Bewertung nach dem Konzept der Titrationsstrategie erfolgen soll, erscheint es somit logischer, die Aufteilung der	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Populationen in 1 bis 3 aufzugeben und den Zusatznutzen von Evolocumab zusätzlich zur individuell maximal tolerierten medikamentösen (egal ob mit oder ohne Statine, aber unter Berücksichtigung von Unverträglichkeiten, Interaktionsgefahren etc. für alle Mittel) und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung in Abhängigkeit davon zu bestimmen, welche LDL-C-Werte die Patienten erreichen sollen – also beispielsweise bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko Werte < 70 mg/dl und bei hohem Risiko Werte < 100 mg/dl. Die ZVT wäre dann in jedem Fall die „individuell maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“. Eine LDL-Apherese darf gemäß Richtlinie des G-BA (in der letzten Fassung 2018) (5) zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bei nicht homozygoten, familiären Hypercholesterinämien zur LDL-Senkung angewandt werden bei Patienten „mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann“. In der Richtlinie wird „nicht ausreichend“ nicht weiter konkretisiert. Dies ist bisher auch in Leitlinien nicht geschehen, sodass in diesem Punkt derzeit offenbar kein allgemein akzeptierter Standard existiert. (Laut ASFA-Leitlinie liegt der Schwellenwert für eine LDL-Apherese bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung in verschiedenen Ländern zwischen 160 und 200 mg/dl, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung um 300 mg/dl. Ziel ist es, die LDL-C-Werte im zeitlichen Mittel um 60 % zu senken (4)). Es erscheint jedoch notwendig, je nach individuellem Risiko der Patienten Indikationsschwellen und Zielwerte für das LDL-C im Rahmen von LDL-Apheresen zu formulieren. Erst durch eine	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	solche Konkretisierung ergäben sich dann auch Patientengruppen, bei denen die LDL-Apherese die ZVT für Evolocumab darstellen würde. Zur zielwertgesteuerten Therapie (z. B. zu LDL < 70 mg/dl bei sehr hohem Risiko wie zur Zeit von der ESC gefordert), was in der Regel dann auch eine Hochdosistherapie mit Statinen („the higher the better“) bedeutet: • Eine Hochdosis-Strategie mit einem Statin wurde in fünf bzw. sechs bereits älteren RCT mit demselben oder einem anderen Statin in niedrigerer, aber jeweils fixer und in der Regel Standarddosierung verglichen (6;7). In keiner dieser Studien wurde die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität gesenkt; nur in zwei dieser Studien (PROVE-IT (8), TNT (9)) findet sich im primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Infarkt, Insult + koronare Revaskularisation) ein geringer, aber signifikanter Vorteil für die hohe Statindosis von absolut 3,9 % in 2,1 Jahren nach akutem Koronarsyndrom bzw. 2,2 % nach 4,9 Jahren bei stabiler KHK. In Metaanalysen zu den Studien findet sich kein Einfluss auf die Gesamtmortalität (Relatives Risiko (RR) 0,95, 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) 0,87–1,03) oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit (RR 0,96; 95 % CI 0,86–1,08). Gefäßereignisse insgesamt (in den Studien unterschiedlich definiert, teils koronare Revaskularisationen umfassend) sind unter höheren Statindosen relativ um 12–15 % (RR 0,85; 95 % CI 0,82–0,89 bzw. RR 0,88; 95 % CI 0,82–0,93) seltener (6;7).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Der Nutzen einer zielwertgerichteten Therapie mit LDL-Werten unter 70 mg/dl gegenüber einer festen Dosierstrategie ist in RCT nie untersucht/belegt. In einer aktuellen RCT (EMPATHY, (10)) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Retinopathie (> 5000 Patienten), werden Zielwerte < 70 mg/dl mit Zielwerten < 100 mg/dl verglichen: Im primären Endpunkt (erstes Auftreten tödlicher oder nichttödlicher kardialer, zerebraler oder anderer Gefäßereignisse) nach 37 Monaten keine signifikanten Unterschiede (5,1 % vs. 6,1 %; Hazard Ratio (HR) 0,84; 95 % CI 0,67–1,07; p = 0,15), die Gesamtmortalität bleibt unbeeinflusst (HR 1,21; 95 % CI 0,77–1,91). • Eine aktuelle Metaanalyse von 34 RCT mit Statinen, Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren findet keinen Vorteil bez. Gesamt- (RR 1,00) oder kardiovaskulärer Mortalität (RR 0,99), wenn LDL-Werte weiter als bis 100 mg/dl abgesenkt werden (11). Herzinfarkte werden auch bei LDL-Ausgangswerten von schon < 100 mg/dl weiter vermindert, jedoch relativ (RR 0,84) und absolut (2,89 auf 1000 Patientenjahre) geringer als über alle LDL-Ausgangswerte (RR 0,76) und vor allem bei LDL-Werten initial > 160 mg/dl (RR 0,64 bzw. 8,82 auf 1000 Patientenjahre). Auch diese neuen Daten sprechen somit dagegen, dass eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung die geeignete ZVT für Fragestellung 1 darstellt – abgesehen davon, dass für andere Lipidsenker als Statine und in begrenztem Maße Ezetimib (nach IMPROVE-IT (12)) keine validen Daten dafür vorliegen, dass kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflusst werden.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur ZVT für Fragestellung 2: Für andere Lipidsenker als (nach IMPROVE-IT (12)) Ezetimib, die ja gemäß G-BA Optionen für die ZVT wären, besteht keine ausreichende Datenlage. Hier scheint es wichtiger, die Subpopulation mit Kontraindikationen und/oder Unverträglichkeiten gegenüber Statinen genauer zu definieren: Nach den Ergebnissen aus RCT sind in 10.000 Behandlungsjahren max. 10–20 Fälle von „Myalgien“ durch Statine zu erwarten. Bei Myopathien, d. h. Muskelbeschwerden plus > 10-facher CK-Anstieg, ist es nur noch ein Fall auf 10.000 Behandlungsjahre und darunter dann jeder Fünfte mit Rhabdomyolyse – also zwei Rhabdomyolysen auf 100.000 Behandlungsjahre (13). Eine Zunahme von Myopathien unter hohen Statindosen ist wiederholt beschrieben, v. a. unter 80 mg Simvastatin (aber auch unter 80 mg Atorvastatin). Ein weiterer Punkt ist die Formulierung „dietätische Therapie zur Lipidsenkung“. Diese Formulierung ist nicht mehr zeitgemäß und müsste grundsätzlich diskutiert werden (14). Daher wäre aus Sicht der AkdÄ folgende ZVT für diese Bewertung korrekt: Fragestellung 1: Statine in Standarddosis eventuell in Kombination mit Ezetimib. Fragestellung 2: Ezetimib; es müssten v. a. aber konkrete Kriterien für Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Statinen benannt werden. Fragestellung 3: LDL-Apherese, unter der Voraussetzung, dass die Schwellen- und Zielwerte für das LDL-C konkret definiert werden.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, S. 5–6, S. 10–20	**Eingeschlossene Studien** Fragestellung 1 Der pU legt Daten aus der Studie FOURIER, einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie vor (15). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit klinisch manifestierter kardiovaskulärer Vorerkrankung und mindestens einem weiteren sehr hohen oder mindestens zwei weiteren sonstigen Risikofaktoren. Nach einem initialen Screening erfolgte eine Run-in-Phase von maximal 15 Wochen, in der alle Patienten auf eine entsprechend den Leitlinien der regionalen Fachgesellschaften patientenindividuell optimierte lipidsenkende Therapie eingestellt werden sollten. Bei einer über vier Wochen stabilen lipidsenkenden Therapie und LDL-C-Werten ≥ 70 mg/dl oder Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin(Nicht-HDL-C)-Werten ≥ 100 mg/dl wurden die Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert. Insgesamt wurden 27.654 Patienten im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Evolocumab oder Placebo randomisiert, jeweils in Kombination mit der stabilen lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt, definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten einer der folgenden fünf Ereignisse: kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Myokardinfarkt und tödlicher Schlaganfall), nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder koronare Revaskularisation. Sekundärer „Schlüsselendpunkt“ war ebenfalls ein kombinierter	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt, definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten einer der folgenden drei Ereignisse: kardiovaskulärer Tod (einschließlich tödlicher Myokardinfarkt und tödlicher Schlaganfall), nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Neben kardiovaskulären Ereignissen wurden außerdem Veränderungen der Lipidwerte und Nebenwirkungen erhoben. Es wurden 62,9 % der Patienten in Europa behandelt, 16,6 % in Nordamerika, 6,6 % in Lateinamerika und 13,9 % in der Asien-Pazifik-Region. <u>Fragestellung 2</u> Für Fragestellung 2 wurden keine Daten vom pU eingereicht. <u>Fragestellung 3</u> Der pU legt Daten aus der Studie APHERESE, einer multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie vor (NCT02585895, (16)). Diese Studie ist noch nicht im Volltext publiziert. Die Studie APHERESE gliederte sich in eine randomisierte Phase von sechs Wochen und eine einarmige Folgebehandlung mit Evolocumab von 18 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten die bereits seit mindestens drei Monaten vor dem Screening eine LDL-Apherese erhielten. Ausschlusskriterium war eine homozygote familiäre Hypercholesterinämie. Insgesamt wurden 39 Patienten im Verhältnis 1:1 auf Evolocumab (2-wöchentliche Gabe) oder LDL-Apherese (wöchentlich oder 2-wöchentlich), jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden medikamentösen Hintergrundtherapie, randomisiert. Die lipidsenkende medikamentöse	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hintergrundtherapie sollte laut Studienunterlagen während der gesamten Dauer der APHERESE-Studie unverändert bleiben. Primäres Ziel der Studie war es, den Effekt von Evolocumab auf die mögliche Vermeidung einer LDL-Apherese nach vier Wochen zu untersuchen, operationalisiert als ein LDL-C-Wert von unter 100 mg/dl nach vier Wochen Behandlung. Zudem wurde der Effekt von Evolocumab (bzw. der antizipierten Reduktion der Notwendigkeit einer LDL-Apherese) auf die Veränderung des LDL-C-Werts und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Nebenwirkungen wurden ebenfalls erhoben.	
IQWiG Dossier-bewertung, S. 5–6, S. 10–20 IQWiG Dossier-bewertung, S. 11–12	**<u>Kritik an den Studien</u>** **Fragestellung 1** Das IQWiG hält für Fragestellung 1 die FOURIER-Studie für ungeeignet, da hier Evolocumab nur als Add-on zu einer bestehenden Therapie mit Lipidsenkern geprüft wurde, ohne dass im Kontrollarm die lipidsenkende Therapie eskaliert wurde – z. B. durch Erhöhung der Statindosierung auf die individuell maximal tolerierte und/oder durch eine Ergänzung um weitere Mittel. Rein formal ist dem zuzustimmen, wenn für diese Fragestellung die ZVT des G-BA zugrunde gelegt wird. Das IQWiG führt bezüglich der maximal tolerierbaren Statindosis aus: „Die in der Studie empfohlene Statindosis von täglich mindestens 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent kann nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden, da die zugelassene tägliche Maximaldosis laut Fachinformation ohne Einschränkungen für Atorvastatin 80 mg und für Rosuvastatin 20 mg beträgt. Dies entspricht jeweils dem Doppelten der in der Studie	Zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einem Statin (mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie FOURIER als neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor. Die Studie weist für die Fragestellung der Nutzenbewertung erhebliche methodische Limitationen auf. Zum einen ist anhand der zur Verfügung gestellten Informationen nicht mit Sicherheit festzustellen, ob alle Patientinnen und Patienten eine maximal tolerierte Statin-Therapie vor Initiierung einer Evolocumab-Therapie erhalten haben. Nur bei etwa einem Drittel der Patienten ist diese Voraussetzung mit Sicherheit erfüllt, da die maximale Statindosierung gegeben wurde. Auch wenn nicht alle Patientinnen und Patienten für maximale Statindosierungen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	empfohlenen Dosis. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass lediglich ein Anteil von 29 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die maximale Statindosis von 80 mg Atorvastatin oder Äquivalent erhielt und damit nachweislich der Fragestellung entspricht.“ Hierzu muss jedoch kommentiert werden, dass es zwischen 40 mg und 80 mg Atorvastatin keine überzeugenden Unterschiede in der LDL-Senkung gibt (17) und dass in diesen Dosisbereichen ein relevant erhöhtes Rhabdomyolyse- bzw. Myopathie-Risiko existiert. Somit kann dieser Forderung des IQWiG nicht zugestimmt werden. Weiterhin ist es unklar, ob tatsächlich Atorvastatin und Rosuvastatin für die Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse bei Hypercholesterinämie zugelassen sind. In den jeweiligen Fachinformationen heißt es: „Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren.“ (18;19) Der Kritik des IQWiG an dem primären Kombinationsendpunkt wird gefolgt. Dieser Punkt wird unten im Detail diskutiert. Es wird ebenfalls zugestimmt, dass die Studiendauer von FOURIER zu kurz ist.	in Frage kommen würden, so sind keine Angaben in ausreichendem Maße darüber verfügbar, aus welchen Gründen bei einer niedrigen oder mittleren Statindosierung keine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Stufe möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Zudem wurden in die Studie auch Patienten eingeschlossen, bei denen das individuelle LDL-C-Ziel mit der gegebenen Statindosierung sehr wahrscheinlich bereits erreicht wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist Evolocumab nicht gemäß des zu bewertenden Anwendungsgebietes nicht eingesetzt worden. Es ist unklar, bei welchem Anteil der Patienten dies der Fall war. Des Weiteren ist fraglich, inwiefern die Behandlung im Vergleichsarm der FOURIER-Studie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Während der gesamten Studie blieb die lipidsenkende Therapie in beiden Therapiearmen unverändert. Das bedeutet, dass, selbst wenn sich eine Teilpopulation abgrenzen ließe, die gemäß Zulassung von Evolocumab zuvor eine maximal tolerierbare Statintherapie erhalten hatte, ausschließlich im Evolocumab-Arm bei allen Patienten eine zusätzliche lipidsenkende Therapie initiiert wurde, hingegen im Vergleichsarm die Patienten weitestgehend auf ihrer zuvor unzureichenden Therapie verblieben. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der untersuchten Patientenpopulation jedoch um Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker kritisch zu sehen. Bei Prüfung der Studienergebnisse lässt sich feststellen, dass unter Evolocumab in der Gesamtpopulation der Studie statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle auftraten als im Vergleichsarm. Die gezeigten Effekte für die Gesamtpopulation sind, unabhängig von den oben genannten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT, jedoch in ihrem Ausmaß zwar mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam einzustufen. Jedoch zeigen sich relevante Unterschiede in der Größenordnung der Effekte in Abhängigkeit von der geografischen Region. So liegt für Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied beim kombinierten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ vor, welcher sich für die Region Europa, in die deutlich mehr Patienten eingeschlossen waren, nicht zeigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragestellung 3 Aufgrund der kurzen Dauer der randomisierten Studienphase von insgesamt nur sechs Wochen und des Studiendesigns ist die Studie APHERESE für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab nicht geeignet, da zur Bewertung der langfristigen Effekte von Lipidsenkern wie Evolocumab in der Regel Studiendauern von mindestens einem Jahr gefordert werden müssen. Prinzipiell wird das Potenzial von Evolocumab in dieser Indikation gesehen, jedoch müssten besser konzipierte Studien mit längerer Laufzeit durchgeführt werden, um dies zu demonstrieren.	Zum Nachweis des Zusatznutzens reicht der pharmazeutische Unternehmer die Studie APHERESE ein. Dabei handelt es sich um eine 6-wöchige vergleichende Studie, in der Evolocumab in Vergleich zu einer LDL-Apherese mit dem primären Ziel untersucht wurde, auf eine Apherese zu verzichten. Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der Hypercholesterinämie sowie der damit verbundenen dauerhaften kontinuierlichen Gabe von Evolocumab bzw. des dauerhaften Bedarfes der Patientinnen und Patienten für eine LDL-Apherese, wird die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um Aussagen aus der Studie zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. LDL-Apherese ableiten zu können. Um beurteilen zu können, welche langfristigen Effekte mit einem andauernden Verzicht auf eine LDL-Apherese bzw. einer Reduktion der Apheresefrequenz erreicht werden können, wäre eine deutlich längere Studiendauer erforderlich gewesen. Zudem ist aufgrund der kurzen Studiendauer unklar, ob der gemessene Effekt „Vermeidung der Lipidapherese“ tatsächlich dauerhaft anhält. Neben der längeren vergleichenden Erhebung der Lebensqualität wäre zudem die Erfassung weiterer patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte, zur Beurteilung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zu einer LDL- Apherese erforderlich.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, S. 62–71	**<u>Endpunkte</u>** **Gesamtmortalität** Evolocumab-Arm 3,22 % vs. 3,09 % Placebo-Arm (HR 1,04; 95 % CI 0,91–1,19; p = 0,57) **Zeit bis zum kardiovaskulären Tod** Evolocumab-Arm 1,82 % vs. 1,74 % Placebo-Arm (HR 1,05; 95 % CI 0,88–1,25; p = 0,62) **Primärer Kombinationsendpunkt** Evolocumab-Arm 9,75 % vs. 11,34 % Placebo-Arm (HR 0,85; 95 % CI 0,79–0,92; p < 0,0001) **Sekundärer Schlüsselendpunkt** Evolocumab-Arm 5,92 % vs. 7,35 % Placebo-Arm (HR 0,80; 95 % CI 0,73–0,88; p < 0,0001) Ferner ergab sich für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE und UE, die zum Studienabbruch führten kein statistisch signifikanter Vorteil für den Evolocumab-Arm. Für den sekundären Schlüsselendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) bestand zudem ein hochsignifikant heterogenes Ergebnis bezüglich der geographischen Regionen (p = 0,007). Für diesen zeigte sich kein Unterschied in den Behandlungsarmen für Europa, jedoch waren kardiovaskuläre Tosdesfälle in Europa unter Evolocumab numerisch deutlich häufiger (HR 1,23; 95% CI 0,97–1,56), ebenso war die Gesamtmortalität höher (HR 1,17; 95 % CI 0,98–1,49).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Myokardinfarkte waren dazu gegenläufig in Europa geringer unter Evolocumab (HR 0,83; 95 % CI 0,71–0,97).	
	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Wie dargestellt, zeigt sich in der FOURIER-Studie eine markante Heterogenität der Ergebnisse in Relation zu Therapieort. Für Europa insbesondere zeigte sich kein Vorteil bezüglich der Gesamtmortalität. Auch wenn die FOURIER-Studie die formalen Kriterien erfüllt hätte, zeigt sich in den Ergebnissen kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT für europäische Patienten. Für Fragestellung 2 hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Es kann somit kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Für Fragestellung 3 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer ebenfalls kein Zusatznutzen abgeleitet werden.	siehe Ausführungen zu den vorherigen Punkten.
	Fazit Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für keine der drei Fragestellungen belegt.	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien wie folgt bewertet: a1) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien a1.1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. a1.2) 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: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.

2. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006; 354: 1264-1272.

3. AMGEN GmbH: Fachinformation "Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone". Stand: Mai 2018.

4. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al.: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the american society for apheresis: the seventh special issue. J Clin Apher 2016; 31: 149-162.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung): https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1579/MVV-RL-2018-02-15-iK-2018-05-12-AT-11-05-2018-B6.pdf (letzter Zugriff: 27. Juni 2018). Zuletzt geändert am 15. Februar 2018, veröffentlicht im BAnz AT 11.05.2018 B6. in Kraft getreten am 12. Mai 2018.

6. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670-1681.

7. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R et al.: Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2018; 39: 1172-1180.

8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504.

9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425-1435.

10. Itoh H, Komuro I, Takeuchi M et al.: Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. Diabetes Care 2018; 41: 1275-1284.

11. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M et al.: Association between baseline LDL-C Level and total and cardiovascular mortality after LDL-C Lowering: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319: 1566-1579.

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

13. Collins R, Reith C, Emberson J et al.: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016; 388: 2532-2561.

14. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al.: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet 2017; 390: 2050-2062.

15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-1722.

16. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585895. Letzter Zugriff: 26. Juni 2018.

17. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al.: 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37: 2999-3058.

18. Ratioparm GmbH: Fachinformation "Rosuvastatin-ratiopharm® 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2018.

19. Ratioparm GmbH: Fachinformation "Atorvastatin-ratiopharm® 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2018.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	03.07.2018
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Studienpopulation der FOURIER Studie entspricht grundsätzlich den Anforderungen des Anwendungsgebiets zu Evolocumab und ist damit relevant für das Nutzenbewertungsverfahren **Begründung:** Das Anwendungsgebiet zu Evolocumab (Repatha®) sieht u.a. den Einsatz bei Patienten vor, die mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen (in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien). Tolerierbar kann in diesem Zusammenhang bedeuten, dass der Arzt das Nutzen-Wirksamkeits-Risiko dahingehend bewertet, dass das Risiko für das Auftreten von Muskelschmerzen (einer häufigen Nebenwirkung der Statine) im Vergleich zur zusätzlich erwarteten Wirksamkeit einer höheren Statindosierung außer Verhältnis steht, und er aus diesem Grund eine Dosierung wählt, die nicht der maximal verfügbaren entspricht. Des Weiteren kann auch aus Patientenperspektive eine niedrigere als die maximale Statindosierung gewünscht sein, z.B. aufgrund von negativen Erfahrungen im Bekanntenkreis. Dem widerspricht auch nicht die Formulierung in den Fachinformationen zu Atorvastatin und Rosuvastatin, die keine Einschränkung hinsichtlich der Höchstdosierung vorsehen. Der Einschätzung des IQWiG, dass nur 29 % der Patienten in der FOURIER Studie (mit Statintherapie zu Studienbeginn) als relevant für die Nutzenbewertung einzustufen wären, da diese die Forderung nach	zur Patientenpopulation Gemäß Zulassung ist die Anwendungsvoraussetzung von Evolocumab in Kombination mit einem Statin, dass mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Vor Randomisierung sollte die lipidsenkende Therapie während einer Prä-Behandlungsphase durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell stabilisiert werden, so dass bei Einschluss in die Studie die Patientinnen und Patienten zumindest eine tägliche Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent[1] eingenommen haben. Als Empfehlung war eine tägliche Statindosis von ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent anzustreben. Durch das Studienprotokoll war jedoch die maximale Dosierung der Statine nicht begrenzt und bis zur maximal zugelassenen Dosierung, je nach nationalem Zulassungsstatus, möglich. Sofern der Empfehlung von ≥ 40 mg Atorvastatin nicht entsprochen werden konnte, musste der Arzt bei einem LDL-C-Spiegel von > 100 mg/dl den Verzicht auf eine weitere Dosissteigerung

[1] 20 mg Atorvastatin Ã„quivalent entsprechen 40 mg Simvastatin, 5 mg Rosuvastatin oder 4 mg Pitavastatin

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer maximal tolerierbaren Statindosierung zu Studienbeginn erfüllten - sprich, sie erhalten Atorvastatin 80 mg/Tag oder äquivalente Dosierungen anderer Statine - kann nicht gefolgt werden (IQWiG Report S.12). Das Protokoll der FOURIER Studie sieht als Einschlusskriterium vor, dass Patienten, entsprechend der lokal gültigen medizinischen Leitlinien, eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie erhalten. Diese konnte aus Statinen und ggf. anderen lipidsenkenden Therapien bestehen. Es erfolgte also vor Randomisierung eine Optimierung der Lipidtherapie auf Patientenlevel, die im Ermessen des Prüfarztes lag. Demnach sehen wir grundsätzlich keinen Widerspruch der Protokollanforderung der FOURIER Studie und den Vorgaben des Anwendungsgebiets zu Evolocumab, so dass wir die Studienpopulation der FOURIER Studie grundsätzlich als relevant für die Nutzenbewertung ansehen.	begründen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten war keine Begründung erforderlich. Somit ist unklar, ob • bei Patienten mit einer Statindosierung von 20 mg Atorvastatin und LDL-C < 100 mg/dl aber auch • bei Patienten mit einer Statindosierung von 40 mg Atorvastatin unabhängig von ihrem LDL-C-Wert eine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Dosierungsstufe (z. B. 40 oder 80 mg Atorvastatin) noch möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Informationen darüber, ob die maximal tolerierte Statindosis erreicht war oder aus welchem anderen Grund von einer weiteren Intensivierung der Statintherapie abgesehen wurde, liegen in diesen Fällen nicht vor. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass nur bei etwa 34 % der Patientenpopulation mit Sicherheit von einer maximal tolerierten Statindosis ausgegangen werden kann. Etwa 29 % erhielten eine maximal mögliche Statindosis und weitere 5 % erhielten eine Kombinationstherapie von einem Statin und Ezetimib, so dass auch diese Patienten, geht man von einem zulassungskonformen Einsatz von Ezetimib aus, eine maximal tolerierte Statindosis erhielten. Darüber hinaus konnte bei Patientinnen und Patienten, die nur eine Dosis von 20 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) erhielten und einen LDL-C-Wert von ≥ 100 mg/dl hatten als Begründung für die Beibehaltung der Dosierung angegeben werden, dass die individuell anzustrebenden LDL-C-Werte erreicht worden sind. Die Begründung für diesen Zielwert, und bei welchem Anteil der

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten (auch unter anderen Statindosierungen und LDL-C-Werten) dieser bereits erreicht wurde, ist nicht angegeben. Dies ist insbesondere kritisch zu sehen, da die Anwendungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist, dass mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Patientinnen und Patienten, bei denen die LDL-Ziele als erreicht angesehen werden können, erfüllen nicht die Zulassungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin in der hier zu betrachtenden Patientengruppe. Es ist nicht für alle Patientinnen und Patienten - z. B. aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten - zu erwarten, dass eine maximale Statindosierung angezeigt ist. Es liegen jedoch keine weitergehenden Informationen darüber vor, ob im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägungsentscheidung zwischen einem zusätzlichen lipidsenkenden Effekt und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen durch eine weitere Dosissteigerung von einer weiteren Intensivierung der lipidsenkenden Therapie abgesehen wurde oder welche anderen Gründe gegen eine Dosissteigerung sprachen. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass nicht hinreichend sichergestellt erscheint, ob alle Patienten tatsächlich eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Gemäß EPAR wurden in die Studie zweitausend Patienten (ca. 7 %) eingeschlossen, die einen niedrigeren LDL-C-Wert aufwiesen als die Einschlusskriterien es vorschrieben (> 70

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mg/dL) Insbesondere bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass entweder keine Hypercholesterinämie mehr vorlag oder dass die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erreicht worden sind.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	29. Juni 2018
Stellungnahme zu	Evolocumab (Repatha®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mindeststudiendauer Auf Seite 24 des Bewertungsberichtes schreibt das IQWiG, dass in der beschriebenen Patientenpopulation „Studien mit einer deutlich längeren Studiendauer (i. d. R. mindestens 1 Jahr) erforderlich“ seien. Hierzu möchten wir anmerken, dass für chronische Krankheitsbilder die vom G-BA geforderte Mindeststudiendauer bei 6 Monaten liegt, so dass auch solche Studien für die Nutzenbewertung geeignet wären.	Im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich. Aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wäre für die Beurteilung von langfristigen Effekten auf patientenrelevante Endpunkte, insbesondere auch hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, die in dieser Indikation von herausragender Bedeutung sind, eine längere Studiendauer notwendig.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme des Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V.

Datum	<< 04.07.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Evolocumab >>
Stellungnahme von	<< Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V. >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In einer ausführlichen detaillierten Dossierbewertung wurde der mögliche Zusatznutzen von Evolocumab in der Behandlung der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie beschrieben. Es wurden drei Patientengruppen definiert, für die eine Therapie mit Evolocumab indiziert sein kann und für die der G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (siehe Tabelle 6). Vom Antragsteller wurden nur Daten zu den Gruppen 1 und 3 eingereicht. Nach ausführlicher Kritik am Design der Studien, der Selektion der Zielgruppen, der Auswahl der Stichproben, bis hin zur Bestimmung der Statindosierung, kam das IQWiG zu der Bewertung, dass in allen drei Patientengruppen ein Zusatznutzen der Evolocumab-Therapie nicht belegt werden kann. Zu dieser ausführlichen Analyse und den Schlussfolgerungen hat der DN e.V. keine Kommentare oder Änderungsvorschläge	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 6+8	Vorgeschlagene Änderung: Als Berufsverband der niedergelassenen Nephrologen sind wir verantwortlich für die Patienten der Gruppe 3, die mit dem extrakorporalen Verfahren der LDL-Apherese behandelt werden müssen, um eine ausreichende Absenkung des LDL-Cholesterins auf den Zielwert für Hochrisikopatienten zu erreichen. Vom Antragsteller wurde hier die Zielpopulation, bei der eine LDL-Apherese indiziert wäre, mit n = 45008 angegeben. Dagegen geht das IQWiG von einer deutlich geringeren Zahl aus, nämlich 1787 Patienten pro Jahr. Diese Zahl entspricht der Anzahl der bewilligten Anträge zur Durchführung der LDL-Apherese nach dem Qualitätsbericht der KBV 2017. Da nicht alle Hochrisikopatienten nach einem stattgehabten kardiovaskulären Ereignis auf LDL-Cholesterin-Zielwerte untersucht und eingestellt werden, liegt die realistische Zahl vermutlich deutlich höher. Auch wenn es noch keine kontrollierten randomisierten Studien zum Vergleich Evolocumab versus LDL-Apherese gibt, sind die Ergebnisse der FOURIER Studie vielversprechend. Denn diese eröffnen die Möglichkeit, dass für einen großen Teil der Risikopatienten die LDL-Zielwerte durch Einsatz von	Zum Nachweis des Zusatznutzens für die Patientenpoulation a3 reicht der pharmazeutische Unternehmer die Studie APHERESE ein. Dabei handelt es sich um eine 6-wöchige vergleichende Studie, in der Evolocumab in Vergleich zu einer LDL-Apherese mit dem primären Ziel untersucht wurde, auf eine Apherese zu verzichten. Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der Hypercholesterinämie sowie der damit verbundenen dauerhaften kontinuierlichen Gabe von Evolocumab bzw. des dauerhaften Bedarfes der Patientinnen und Patienten für eine LDL-Apherese, wird die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um Aussagen aus der Studie zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. LDL-Apherese ableiten zu können. Um beurteilen zu können, welche langfristigen Effekte mit einem andauernden Verzicht auf eine LDL-Apherese bzw. einer Reduktion der Apheresefrequenz erreicht werden können, wäre eine deutlich längere Studiendauer erforderlich gewesen. Zudem ist aufgrund der kurzen Studiendauer unklar, ob der gemessene Effekt „Vermeidung der Lipidapherese“ tatsächlich dauerhaft anhält. Neben der längeren vergleichenden Erhebung der Lebensqualität wäre zudem die Erfassung weiterer

	Evolocumab kostengünstiger erreicht werden können als durch LDL-Apherese. Die Therapiekosten für die Patientengruppe 3 sind in der Tabelle 8 dargestellt. Trotz der Kritik, dass hier Kosten für die zusätzliche lipidsenkende Medikation nicht berücksichtigt sind und die Obergrenzen unterschätzt sind, wären die Behandlungskosten mit Evolocumab signifikant geringer. Wenn bei dieser deutlichen Differenz ein Zusatznutzen als nicht belegt bewertet wird, dann ist er zumindest plausibel und hoch wahrscheinlich. Nach Meinung des DN e.V. sollten allen Patienten, die die Kriterien für eine Bewilligung einer LDL-Apherese erfüllen, die Alternative einer kostengünstigeren Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor angeboten werden. Bei vielen Patienten, die bereits mit der LDL-Apherese behandelt werden, könnte durch die zusätzliche Gabe von z.B. Evolocumab die Anzahl der notwendigen Apheresebehandlungen zum Erreichen der LDL-Zielwerte reduziert oder sogar ganz ersetzt werden	patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte, zur Beurteilung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zu einer LDL- Apherese erforderlich.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Datum	04.07.2018
Stellungnahme zu	Evolocumab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Primär-, Sekundärprävention und Therapie des akuten Schlaganfalls sind eine sozioökonomisch hochrelevante Herausforderung für das deutsche Gesundheitssystem. Die Inzidenz des Schlaganfalls wird auf 200-300/100.000 beziffert [1-3], so dass in Deutschland jährlich rund 270.000 Schlaganfälle neu auftreten. Trotz verbesserter Akuttherapie und der Einführung von Stroke Units als Spezialstationen für die Schlaganfallversorgung in der Akutphase gelingt es nur etwa bei der Hälfte der Betroffenen, eine dauerhafte Behinderung zu vermeiden. Eine Verbesserung primär- und sekundärpräventiver Maßnahmen ist also dringend notwendig.	
Eine Hauptursache des ischämischen Schlaganfalls ist die Atherosklerose [4], insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Ein entscheidender pathogenetischer Faktor für Atherosklerose und KHK wiederum ist die Dyslipidämie, typischerweise die Hypercholesterinämie mit erhöhten Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinwerten (LDL-C). Der Zusammenhang zwischen LDL-C und Schlaganfall ist vermutlich weniger direkt als der Zusammenhang zwischen LDL-C und KHK. Letztlich sind aber beide, ischämischer Schlaganfall und KHK, eine Endstrecke der Atherosklerose [5, 6]. In einer Metaanalyse von 170.000 Patienten aus 26 randomisierten Studien zeigte sich ein eindeutiger präventiver Effekt der LDL-C-Senkung nicht nur für den Herzinfarkt sondern auch für den ischämischen Schlaganfall [7].	Bei LDL-C-Werten handelt es sich um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird.
Die Versorgungsrealität der Therapie von Dyslipidämien ist aus neurologischer Sicht unbefriedigend. Ein LDL-C-Ziel von ≤100 mg/dl wird bei weniger als 40% der Patienten erreicht [8]. Die Verordnung eines Statins, sofern vor dem Schlaganfall nicht bereits Teil der Medikation, erfolgt auf deutschen Stroke Units regelhaft, zumindest sofern der LDL-	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
C-Wert über 100 mg/dl liegt. Mehrere Faktoren werden als Erklärung für die mangelhafte Umsetzung einer nachhaltigeren LDL-C-senkenden Therapie in Deutschland diskutiert: (1) Nebenwirkungen bei Hochdosis-Statin-Therapie wie Myalgien, (2) Statin-bedingte kognitive Störungen (vgl. FDA-Bedenken gegenüber Statinen [9]), (3) Bedenken, dass Hochdosis-Statine mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen könnten, auch wenn es dafür keine überzeugende wissenschaftliche Evidenz gibt [10]. Auch die zusätzliche Verfügbarkeit von Ezetimib hat an dieser Situation wenig geändert. In der Versorgungsrealität erhalten in Europa nur 11,6% der Patienten mit KHK eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib, 79,8% erhalten eine Statin-Monotherapie [11] (Studie an 6.794 Patienten in 18 Ländern, davon 2.777 Patienten in Europa). Die mediane Atorvastatin-Äquivalenzdosis beträgt dabei 20 mg pro Tag. In dieser Studie erreichten nur 3 von 10 Patienten das Therapieziel von 70 mg/dl LDL-C, obwohl 93,8% eine lipidsenkende Behandlung erhielten. In der klinischen Konsequenz bedeutet dies, dass die LDL-C-Senkung als elementarer Bestandteil der Schlaganfallprävention in der Versorgungsrealität unzureichend ist. Ein Hauptgrund dafür ist das umstrittene pharmakodynamische und Nebenwirkungsprofil der Statine, als Monotherapie oder in Kombination mit Ezetimib oder anderen Lipidsenkern.	
Die Ergebnisse der jüngst publizierten großen Endpunkt-Studie FOURIER [12] sowie die der EBBINGHAUS-Studie [13] zeigen eine gute Evidenz für eine sehr effektive LDL-C-senkende Therapie, mit der Option, die Versorgungsrealität in der Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls zu verbessern. Aus neurologischer Sicht sind vor allem zwei Punkte zu nennen. 1. Signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos durch die Komedikation mit Evolocumab:	Zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einem Statin (mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie FOURIER als neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor. Die Studie weist für die Fragestellung der Nutzenbewertung erhebliche methodische Limitationen auf.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In FOURIER wurden 27.564 Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und LDL-C-Werten ≥70 mg/dl eingeschlossen. Mediane Beobachtungszeit waren 2,2 Jahre. Durch Ko-Medikation mit Evolocumab wurden LDL-C von initial 92 mg/dl auf 30 mg/dl (jeweils Median) erreicht. Die Studie zeigte eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris oder Revaskularisierung der Koronarien) von 11,3% in der Placebogruppe auf 9,8% in der mit Evolocumab behandelten Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall 0,79–0,92; P<0,001). Auch die spezifische Senkung des Schlaganfallrisikos (sekundärer Endpunkt) war signifikant (207 Patienten im Evolocumab-Arm, 262 Patienten im Placebo-Arm; HR 0,79 (0,66–0,95). Dieser Effekt kam zustande durch eine Abnahme der ischämischen Schlaganfälle (HR 0,75, (0,62–0,92)). In FOURIER waren auch Patienten eingeschlossen, die bereits einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten (2.686 Patienten, entsprechend 19,5% der Gesamtkohorte). Die FOURIER-Ergebnisse haben damit sowohl für die Primär- als auch für die Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls Aussagekraft. 2. Kein Hinweis auf kognitive Störungen trotz sehr niedriger LDL-C-Werte: Die sowohl wissenschaftlich als auch in den Medien sehr kontrovers diskutierte Frage, ob eine aggressive Cholesterinsenkung negative Effekte auf die Kognition hat, wurde in der EBBINGHAUS-Studie systematisch untersucht [13]. Eine Subgruppe der Patienten aus FOURIER (n=1.204) wurde prospektiv mit einem standardisierten neuropsychologischen Testverfahren untersucht (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery [CANTAB]). Als primärer Endpunkt wurde ein Score für Exekutivfunktionen im Kontext mit	Zum einen ist anhand der zur Verfügung gestellten Informationen nicht mit Sicherheit festzustellen, ob alle Patientinnen und Patienten eine maximal tolerierte Statin-Therapie vor Initiierung einer Evolocumab-Therapie erhalten haben. Nur bei etwa einem Drittel der Patienten ist diese Voraussetzung mit Sicherheit erfüllt, da die maximale Statindosierung gegeben wurde. Auch wenn nicht alle Patientinnen und Patienten für maximale Statindosierungen in Frage kommen würden, so sind keine Angaben in ausreichendem Maße darüber verfügbar, aus welchen Gründen bei einer niedrigen oder mittleren Statindosierung keine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Stufe möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Zudem wurden in die Studie auch Patienten eingeschlossen, bei denen das individuelle LDL-C-Ziel mit der gegebenen Statindosierung sehr wahrscheinlich bereits erreicht wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist Evolocumab nicht gemäß des zu bewertenden Anwendungsgebietes nicht eingesetzt worden. Es ist unklar, bei welchem Anteil der Patienten dies der Fall war. Des Weiteren ist fraglich, inwiefern die Behandlung im Vergleichsarm der FOURIER-Studie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Während der gesamten Studie blieb die lipidsenkende Therapie in beiden Therapiearmen unverändert. Das bedeutet, dass, selbst wenn sich eine Teilpopulation abgrenzen ließe, die gemäß Zulassung von Evolocumab zuvor eine maximal tolerierbare Statintherapie erhalten hatte, ausschließlich im Evolocumab–Arm bei allen

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
räumlichem Arbeitsgedächtnis gewählt; weitere neuropsychologische Dimensionen wurden als sekundäre Endpunkte ausgewertet. Das mediane Follow-Up war 19 Monate. Statistisch wurde ein Nicht-Unterlegenheits-Design verwendet. Die LDL-C-Senkung entsprach jener in FOURIER. Die EBBINGHAUS-Daten zeigten anhand eines standardisierten neuropsychologischen Testverfahrens, dass die kognitiven Funktionen bei den Evolocumab-behandelten Patienten nicht schlechter waren als in der Placebogruppe (P<0,001 für Nichtunterlegenheit; P=0,85 für Überlegenheit). Dieses Ergebnis ist aus Sicht der DGN und DSG relevant, da offensichtlich auch bei aggressiver Senkung des LDL-C durch Evolocumab nicht mit dem Auftreten relevanter kognitiver Störungen zu rechnen ist. Die Beobachtung, dass LDL-C-Werte um die 30 mg/dl nach etwa 2 Jahren Beobachtungszeit das Schlaganfallrisiko senken und dass die Evolocumab-Therapie dabei nicht mit negativen Effekten auf kognitive Meßparameter verbunden war, könnte aus unserer Sicht zu einer Verbesserung der Adhärenz in der Therapie der Hypercholesterinämie führen. Dies könnte noch dadurch unterstützt werden, dass es in FOURIER keine signifikante Zunahme intrakranieller Blutungen in der Verum-Gruppe gab. Evolocumab bietet eine neue Option, Patientinnen und Patienten mit hohem cerebrovaskulären und kardiovaskulären Risiko in den therapeutisch notwendigen LDL-C-Wertebereich zu bringen. Evolocumab ist zugelassen, unterliegt aber einer eingeschränkten Verordnungsfähigkeit, die zunächst wie folgt lautete: „Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Evolocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.“ Am 20.4.2017 stellt der GBA fest: „Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt	Patienten eine zusätzliche lipidsenkende Therapie initiiert wurde, hingegen im Vergleichsarm die Patienten weitestgehend auf ihrer zuvor unzureichenden Therapie verblieben. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation jedoch um Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren handelt, die ihre LDL-C –Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker kritisch zu sehen. Bei Prüfung der Studienergebnisse lässt sich feststellen, dass unter Evolocumab in der Gesamtpopulation der Studie statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle auftraten als im Vergleichsarm. Die gezeigten Effekte für die Gesamtpopulation sind, unabhängig von den oben genannten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT, jedoch in ihrem Ausmaß zwar mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam einzustufen. Jedoch zeigen sich relevante Unterschiede in der Größenordnung der Effekte in Abhängigkeit von der geografischen Region. So liegt für Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied beim kombinierten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ vor, welcher sich für die Region Europa, in die deutlich mehr Patienten eingeschlossen waren, nicht zeigt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geändert: In Nummer 35a wird in der linken Spalte im letzten Satz nach der Angabe „Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie“ die Angabe „Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-Kardiologie“ eingefügt.“ Dass die eingeschränkte Verordnungsfähigkeit die Fachdisziplin „Neurologie“ nicht berücksichtigt, ist für DGN und DSG nicht nachvollziehbar, da die Therapie und Prävention cerebrovaskulärer Erkrankungen in Deutschland ganz wesentlich im Verantwortungsbereich der Neurologie liegt, die frühe Sekundärprävention grundsätzlich bereits auf den Stroke Units eingeleitet und damit Weichen für eine effektive Vermeidung von Schlaganfallrezidiven gestellt werden. In neurovaskulären Gefäßambulanzen, Ermächtigungsambulanzen für Neurosonographie und Hochschulambulanzen mit Schwerpunkt cerebrovaskuläre Erkrankungen sind ebenfalls Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls eine der Kernaufgaben in der Neurologie.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass in FOURIER der Komparator im Hinblick auf Fragestellung 1 (Pat., bei denen eine Statintherapie infrage kommt) nicht geeignet war. Es sei nicht sichergestellt gewesen, dass die Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten. Vorgeschlagene Änderung: Dieses Argument ist in Anbetracht des Ausgangswertes von 92 mg/dl LDL-C in FOURIER ein theoretisches und geht an der Versorgungsrealität vorbei. Wie März et al. (2018) [8] zeigen, lagen bei 2.190 Patienten mit ischämischem Schlaganfall gerade einmal 38,5% im Bereich LDL-C ≤100 mg/dl. Davon waren 27,7% im Bereich >70 bis ≤100 mg/dl und nur 10,8% ≤70 mg/dl. In FOURIER war LDL-C bei Einschluss 92 mg/dl im Mittel (IQR 80-109 mg/dl). Damit war die in FOURIER untersuchte Population bereits bei Studienbeginn besser eingestellt als dies in der Versorgungsrealität der Fall ist. Es ist unrealistisch anzunehmen, dass allein durch ein Forcieren der Statintherapie (durch Edukation, Leitlinien, Öffentlichkeitsarbeit), evtl. in Kombination mit Ezetimib, eine nachhaltige Verbesserung der Therapie von Dyslipidämien in Deutschland erreicht werden könnte, die dem Effekt von Evolocumab gleichkäme und damit die Ergebnisse von FOURIER in Frage stellen	<u>zur Patientenpopulation</u> Gemäß Zulassung ist die Anwendungsvoraussetzung von Evolocumab in Kombination mit einem Statin, dass mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Vor Randomisierung sollte die lipidsenkende Therapie während einer Prä-Behandlungsphase durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell stabilisiert werden, so dass bei Einschluss in die Studie die Patientinnen und Patienten zumindest eine tägliche Statindosis von 20 mg Atorvastatin

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	würde. In FOURIER erhielten 5,2% der Patienten im Placebo-Arm Ezetimib. Gitt et al. (2018) [11] berichten in ihrer Analyse von 6.794 Patienten, dass in Europa 11,6% der Patienten mit einer Kombination aus Statin und Ezetimib therapiert werden. Hieraus das Argument abzuleiten, dass FOURIER eine „falscher Population" untersucht und eine „falsche Vergleichstherapie" verwandt hat, ist vor dem Hintergrund praktisch-klinischer Relevanz nicht nachvollziehbar. Die Zweckmäßigkeit einer Population und eines Komparators muss in unseren Augen im Sinne einer „Intention-to-Treat-Perspektive" (ITT) auch die Versorgungsrealität und Umsetzbarkeit mit in Betracht ziehen. Die Beurteilung einer Therapie in der sog. ITT-Analyse ist heute aus gutem Grund internationaler Standard. Statine und Ezetimib sind lange verfügbar, konnten aber nur bei etwa einem Drittel der kardio- und cerebrovaskulären Risiko-Patienten zu einer akzeptablen Einstellung der Hypercholesterinämie führen [8, 11], auch wenn die Intention der behandelnden Ärzte sicherlich eine ehrgeizigere ist. Insofern sehen wir den Vergleichsarm in FOURIER durchaus als sinnvoll und in Bezug auf die Versorgungsrealität als zweckmäßig an.	oder Äquivalent[1] eingenommen haben. Als Empfehlung war eine tägliche Statindosis von ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent anzustreben. Durch das Studienprotokoll war jedoch die maximale Dosierung der Statine nicht begrenzt und bis zur maximal zugelassenen Dosierung, je nach nationalem Zulassungsstatus, möglich. Sofern der Empfehlung von ≥ 40 mg Atorvastatin nicht entsprochen werden konnte, musste der Arzt bei einem LDL-C-Spiegel von > 100 mg/dl den Verzicht auf eine weitere Dosissteigerung begründen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten war keine Begründung erforderlich. Somit ist unklar, ob • bei Patienten mit einer Statindosierung von 20 mg Atorvastatin und LDL-C < 100 mg/dl aber auch • bei Patienten mit einer Statindosierung von 40 mg Atorvastatin unabhängig von ihrem LDL-C-Wert eine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Dosierungsstufe (z. B. 40 oder 80 mg Atorvastatin) noch möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Informationen darüber, ob die maximal tolerierte Statindosis

[1] 20 mg Atorvastatin Ã„quivalent entsprechen 40 mg Simvastatin, 5 mg Rosuvastatin oder 4 mg Pitavastatin

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erreicht war oder aus welchem anderen Grund von einer weiteren Intensivierung der Statintherapie abgesehen wurde, liegen in diesen Fällen nicht vor. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass nur bei etwa 34 % der Patientenpopulation mit Sicherheit von einer maximal tolerierten Statindosis ausgegangen werden kann. Etwa 29 % erhielten eine maximal mögliche Statindosis und weitere 5 % erhielten eine Kombinationstherapie von einem Statin und Ezetimib, so dass auch diese Patienten, geht man von einem zulassungskonformen Einsatz von Ezetimib aus, eine maximal tolerierte Statindosis erhielten. Darüber hinaus konnte bei Patientinnen und Patienten, die nur eine Dosis von 20 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) erhielten und einen LDL-C-Wert von ≥ 100 mg/dl hatten als Begründung für die Beibehaltung der Dosierung angegeben werden, dass die individuell anzustrebenden LDL-C-Werte erreicht worden sind. Die Begründung für diesen Zielwert, und bei welchem Anteil der Patienten (auch unter anderen Statindosierungen und LDL-C-Werten) dieser bereits erreicht wurde, ist nicht angegeben. Dies ist insbesondere kritisch zu sehen, da die Anwendungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten mit primärer

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist, dass mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Patientinnen und Patienten, bei denen die LDL-Ziele als erreicht angesehen werden können, erfüllen nicht die Zulassungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin in der hier zu betrachtenden Patientengruppe. Es ist nicht für alle Patientinnen und Patienten - z. B. aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten - zu erwarten, dass eine maximale Statindosierung angezeigt ist. Es liegen jedoch keine weitergehenden Informationen darüber vor, ob im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägungsentscheidung zwischen einem zusätzlichen lipidsenkenden Effekt und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen durch eine weitere Dosissteigerung von einer weiteren Intensivierung der lipidsenkenden Therapie abgesehen wurde oder welche anderen Gründe gegen eine Dosissteigerung sprachen. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass nicht hinreichend sichergestellt erscheint, ob alle Patienten tatsächlich eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Gemäß EPAR wurden in die Studie zweitausend Patienten (ca. 7 %) eingeschlossen, die einen niedrigeren LDL-C-Wert aufwiesen als die Einschlusskriterien es

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorschrieben (> 70 mg/dL) Insbesondere bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass entweder keine Hypercholesterinämie mehr vorlag oder dass die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erreicht worden sind.
	Anmerkung: Das IQWiG berücksichtigt bei seiner Evaluation nicht die in der EBBINGHAUS-Studie generierte klinisch relevante Erkenntnis, dass in einer Gruppe von vaskulären Risikopatienten LDL-C auf Werte um 30 mg/dl gesenkt werden kann, ohne dass sich in einem standardisierten neuropsychologischen Testverfahren negative Auswirkungen für die Patienten zeigen. Vorgeschlagene Änderung: Das Thema „kognitive Störungen bei lipidsenkenden Therapien“ ist klinisch relevant und wird vor allem im Kontext mit Statinen diskutiert [9]. Dass selbst in der Subgruppe von Patienten, die unter Evolocumab einen LDL-C-Wert von <25 mg/dl erreichten (EBBINGHAUS; n=661), kein Hinweis auf eine kognitive Störung gefunden wurde, ist ein wichtiger Befund, der bei Anerkennen eines Zusatznutzens zu einer deutlichen Besserung der	siehe Ausführungen zu den vorherigen Punkten.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Versorgungsrealität in Deutschland führen könnte. Dieser Aspekt sollte in der Bewertung durch den GBA berücksichtigt werden. Aus Sicht von DGN und DSG gibt es im Übrigen keinen nachvollziehbaren Grund, warum Neurologinnen und Neurologen mit Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfällen von der Verordnung von Evolocumab ausgeschlossen sein sollten.	

Literaturverzeichnis

1. Heuschmann, P.U., et al., *Frequency and Care of Stroke in Germany.* Akt. Neurol., 2010. **37**: p. 333-340.
2. Kulesh, S.D., et al., *Incidence and case-fatality of stroke on the East border of the European union: The Grodno Stroke Study.* Stroke, 2010. **41**(12): p. 2726-30.
3. Palm, F., et al., *Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt).* Stroke, 2010. **41**(9): p. 1865-70.
4. Grau, A.J., et al., *Quality monitoring of acute stroke care in Rhineland-Palatinate, Germany, 2001-2006.* Stroke, 2010. **41**(7): p. 1495-500.
5. Beheshti, S., et al., *Relationship of Familial Hypercholesterolemia and High LDL Cholesterol to Ischemic Stroke: The Copenhagen General Population Study.* Circulation, 2018.
6. Hindy, G., et al., *Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study.* Stroke, 2018. **49**(4): p. 820-827.
7. Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.* Lancet, 2010. **376**(9753): p. 1670-81.
8. Marz, W., et al., *Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany.* Atherosclerosis, 2018. **268**: p. 99-107.
9. FDA Drug Safety Communication, F.D.S., *Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs.* https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm, 2012.
10. Gaist, D., et al., *Statins and the Risk of Intracerebral Hemorrhage in Patients With Previous Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack.* Stroke, 2017. **48**(12): p. 3245-3251.
11. Gitt, A.K., et al., *Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 6794 patients with stable coronary heart disease across the world.* Data Brief, 2018. **18**: p. 1937-1940.
12. Sabatine, M.S., R.P. Giugliano, and T.R. Pedersen, *Evolocumab in Patients with Cardiovascular Disease.* N Engl J Med, 2017. **377**(8): p. 787-8.
13. Giugliano, R.P., et al., *Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab.* N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 633-643.

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Datum	05. Juli 2018
Stellungnahme zu	Evolocumab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die DEGAM schließt sich der Bewertung des IQWIG vom 12.06.2018 vollumfänglich an.	

5.8 Stellungnahme der Amryt Pharma

Datum	5. Juli 2018
Stellungnahme zu	Evolocumab
Stellungnahme von	Amryt Pharma

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amryt Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Amryt Pharma vertreibt das europaweit zugelassene Arzneimittel 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]. Amryt Pharma nimmt hiermit Stellung zum Verfahren für Evolocumab, in dem neue Daten zu einem Teilgebiet der breiten Indikation des Arzneimittels bewertet wurden. Evolocumab ist sowohl für homo- als auch heterozygote familiäre Hypercholesterinämie zugelassen [2], so dass sich das Anwendungsgebiet von Evolocuab mit dem von Lomitapid überschneidet. Auch wenn bei der vorliegenden Nutzenbewertung von Evolocumab die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie nicht Gegenstand des Verfahrens ist, hat Amryt Pharma ein berechtigtes Interesse an der Abgabe einer Stellungnahme. **Anmerkungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)** -Auf Basis neuer eingereichter Daten zu Evolocumab untersucht die Nutzenbewertung 3 Fragestellungen. Für die Fragestellung 3 hat der G-BA für Patienten bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind – unabhängig vom genetischen Status der Hypercholesterinämie – als zVT festgelegt:	

Stellungnehmer: Amryt Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie [3; 4] Die gleiche zVT hat der G-BA sowohl für Evolocumab als auch für Lomitapid für die Indikation „Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)“ bestimmt. Aus Sicht von Amryt Pharma ist für die vorgenannte Patientengruppe die LDL-Apharese nicht die einzig mögliche zVT. Neben der LDL-Apharese kommt zur Therapie der HoFH auch eine Lebertransplantation infrage. Das neue Organ soll das angeborene Fehlen der Rezeptoren für LDL-Cholesterin an den Leberzellen ausgleichen. Das Europäische Transplantationsregister verzeichnete zwischen 1988 und 2009 21 Fälle einer Lebertransplantation für HoFH-Patienten. Von den Transplantierten überlebten 83 % das erste Jahr und 64 % lebten noch nach fünf Jahren [5]. Die wichtigsten Einschränkungen bei der Lebertransplantation sind die Priorität basierend auf der klinischen Dringlichkeit sowie die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders. Eine Transplantation sollte in jedem Fall nach Versagen der LDL-Apharese erwogen werden, bevor irreversible kardiale Schäden eine kombinierte Transplantation von Herz und Leber notwendig machen [6]. Hiermit wird deutlich, dass die Transplantation – wenn auch mit hohen Kosten verbunden – eine Therapie neben der LDL-Apharese darstellt.	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. Die Lebertransplantation kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.

Stellungnehmer: Amryt Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es kann davon ausgegangen werden, dass auch für heterozygote Patienten für die diätisch und medikamentös keine Optionen mehr bestehen, neben der LDL-Apharese auch die Organtransplantation als Therapieoption in Frage kommt. Damit ergibt sich für die Kosten, die der GKV tatsächlich entstehen eine andere Situation. Die Patienten, die für eine LDL-Apharese nicht in Frage kommen oder bei denen das Verfahren versagt hat, bekommen trotzdem eine Behandlung. Die Lebertransplantation kann also als Therapiealternative unter die zVT gefasst werden und folglich bei den der GKV entstehenden Kosten mit einkalkuliert werden. **Position Amryt Pharma:** Die zVT für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, sollte um die Lebertransplantation erweitert werden. **Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel** Für Lomitapid und Evolocumab hat der G-BA entsprechend den möglichen Vortherapien für die Erkrankung gleiche Teil-Populationen und gleiche zVTs bestimmt, um eine einheitliche Bewertung der Wirkstoffe zu gewährleisten.	

Stellungnehmer: Amryt Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Folgt man dem Gedanken, dass gleiche zVTs eine einheitliche Bewertung neuer Wirkstoffe gewährleisten sollen, ließe sich daraus ableiten, dass bei gleichem Bewertungsergebnis nach Abschluss der Verfahren nach § 35a SGB V auch nachfolgende Regelungen in anderen Anlagen der AM-RL in gleicher Weise erfolgen sollten. Sowohl für Lomitapid als auch Evolocumab wurde kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA in gleicher Weise bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgesprochen. Allerdings ist Evolocumab nach Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA für Patienten mir familiärer Hypercholesterinämie unabhängig vom Allelstatus verordnungsfähig, wenn alle medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Für Lomitapid hat der G-BA bisher keine entsprechende Regelung in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie getroffen [7]. Nach Auffassung von Amryt Pharma besteht dadurch eine Benachteiligung von Lomitapid durch einen verzerrenden Eingriff in den Wettbewerb. Die Wirkung von Evolocumab tritt nur dann ein, wenn ausreichend LDL-Rezeptoren vorhanden sind. Patienten mit HoFH haben allerdings LDL-Rezeptoren, die entweder nicht oder nur mangelhaft funktionieren. Lomitapid wirkt dagegen unabhängig von LDL-Rezeptoren. Lomitapid hemmt die Wirkung eines Stoffes im Körper, der als „mikrosomales Triglycerid-Transfer-Protein“ (MTP) bezeichnet wird	

Stellungnehmer: Amryt Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und sich in den Leber- und Darmzellen befindet. MTP ist am Zusammenbau von Fettstoffen, wie etwa von Cholesterin und Triglyzeriden, zu größeren Partikeln, sogenannten Lipoproteinen, beteiligt, die dann in den Blutstrom abgegeben werden. Durch Hemmung von MTP senkt Lomitapid die Spiegel der Fette, die ins Blut abgegeben werden. Dadurch wird der Cholesterinspiegel gesenkt. Es wird deshalb vorgeschlagen, folgende Regelung in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA aufzunehmen: Lomitapid ist nur verordnungsfähig für erwachsene Patienten, in den Fällen, in denen die Behandlung der HoFH mit für die Indikation HoFH zugelassenen PCSK9 Antikörpern - wegen eines LDL-Rezeptor negativ-Status des Patienten nicht mehr wirksam ist oder - ein Therapieversuch nach 12 Wochen keine ausreichende LDL-Cholesterinsenkung erreicht werden konnte. Außerdem müssen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sein und eine Indikation für eine LDL-Apherese als „*ultima ratio“* bestehen. Amryt Pharma ist sich bewusst, dass eine neue Regelung erst dann zum Tragen kommen kann, wenn Lomitapid wieder am deutschen Markt verfügbar ist. Eine entsprechende Vereinbarung zum Erstattungsbetrag ist Amryt Pharma bereit zu schließen.	

Stellungnehmer: Amryt Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Position Amryt Pharma: Um – wie bei der Bestimmung der zVT - gleichartige Sachverhalte in gleicher Weise zu behandeln, sollte auch eine Regelung für Lomitapid (Lojuxta®) zeitnah in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt werden.	Der Einwand hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2013. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Lomitapid.
2. Amgen GmbH 2018. Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen und 420 mg Injektionslösung in einer Patrone - Stand: Mai 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Lomitapid.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Evolocumab.
5. Adam, R., Karam, V., Delvart, V., O'Grady, J., Mirza, D., Klempnauer, J., Castaing, D., Neuhaus, P., Jamieson, N., Salizzoni, M., Pollard, S., Lerut, J., Paul, A., Garcia-Valdecasas, J. C., Rodriguez, F. S., Burroughs, A., All contributing, c., European, L. & Intestine Transplant, A. 2012. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol,* 57**,** 675-88.
6. France, M. 2016. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatr Int Child Health,* 36**,** 243-7.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse.

5.9 Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.07.2018
Stellungnahme zu	Evolocumab (Repatha®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.06.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Evolocumab (Repatha®) von Amgen GmbH veröffentlicht. Die erneute Bewertung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wegen des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Die Bewertung bezog sich auf das Teilanwendungsgebiet zur Behandlung primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2016 sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen: Für (a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, legte das Gremium die maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung als zVT fest. Für (a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, legte der G-BA andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung fest. (a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wurde die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie festgelegt. Das IQWiG untersuchte in seiner Nutzenbewertung drei Frage-stellungen, die der Festlegung der zVT entsprechen. Für alle drei Fragestellungen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an.	
Ausschluss von Studien mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist unverhältnismäßig Die für (a1) vorgelegte neue randomisiert-kontrollierte Studie (FOURIER) wurde vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft. Dabei sei für das IQWiG nicht ausreichend sichergestellt gewesen, ob alle Studienpatienten trotz einer individuell optimierten Statindosis eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhalten haben. Nach Auffassung des IQWiG sei daher in der Studie die „falsche“ Population behandelt worden. Zugleich sei damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht adäquat umgesetzt worden, da es laut IQWiG nicht sichergestellt war, dass jeder Patienten die jeweils maximal tolerierte Statindosis erhalten habe. Nach Auffassung des IQWiG sei daher in der Studie damit auch „falsche“ Vergleichstherapie angewandt worden. Festzustellen ist, dass damit die Ergebnisse der Studie FOURIER, die eine **signifikante patientenrelevante Reduktion der Myokardinfarkte und Schlaganfälle** durch Evolocumab zeigte, in der Nutzenbewertung **nicht berücksichtigt** wurden. Die	Zum Nachweis des Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit einem Statin (mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie FOURIER als neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor. Die Studie weist für die Fragestellung der Nutzenbewertung erhebliche methodische Limitationen auf. Zum einen ist anhand der zur Verfügung gestellten Informationen nicht mit Sicherheit festzustellen, ob alle Patientinnen und Patienten eine maximal tolerierte Statin-Therapie vor Initiierung einer Evolocumab-Therapie erhalten haben. Nur bei etwa einem Drittel der Patienten ist diese Voraussetzung mit Sicherheit erfüllt, da die maximale Statindosierung gegeben wurde. Auch wenn nicht alle Patientinnen und Patienten für maximale Statindosierungen in Frage kommen würden, so sind keine Angaben in ausreichendem Maße darüber verfügbar, aus welchen Gründen bei einer niedrigen oder mittleren Statindosierung keine weitere Dosissteigerung auf

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorliegende neue Studie (FOURIER) wird vom IQWiG dabei lediglich aufgrund von Restunsicherheiten bei der Vortherapie aus der Bewertung ausgeschlossen.	die nächst höhere Stufe möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Zudem wurden in die Studie auch Patienten eingeschlossen, bei denen das individuelle LDL-C-Ziel mit der gegebenen Statindosierung sehr wahrscheinlich bereits erreicht wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist Evolocumab nicht gemäß des zu bewertenden Anwendungsgebietes nicht eingesetzt worden. Es ist unklar, bei welchem Anteil der Patienten dies der Fall war. Des Weiteren ist fraglich, inwiefern die Behandlung im Vergleichsarm der FOURIER-Studie einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Während der gesamten Studie blieb die lipidsenkende Therapie in beiden Therapiearmen unverändert. Das bedeutet, dass, selbst wenn sich eine Teilpopulation abgrenzen ließe, die gemäß Zulassung von Evolocumab zuvor eine maximal tolerierbare Statintherapie erhalten hatte, ausschließlich im Evolocumab–Arm bei allen Patienten eine zusätzliche lipidsenkende Therapie initiiert wurde, hingegen im Vergleichsarm die Patienten weitestgehend auf ihrer zuvor unzureichenden Therapie verblieben. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation jedoch um Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren handelt, die ihre LDL-C –Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker kritisch zu sehen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei Prüfung der Studienergebnisse lässt sich feststellen, dass unter Evolocumab in der Gesamtpopulation der Studie statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle auftraten als im Vergleichsarm. Die gezeigten Effekte für die Gesamtpopulation sind, unabhängig von den oben genannten Limitationen bzgl. der Vortherapie und der Umsetzung der zVT, jedoch in ihrem Ausmaß zwar mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam einzustufen. Jedoch zeigen sich relevante Unterschiede in der Größenordnung der Effekte in Abhängigkeit von der geografischen Region. So liegt für Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied beim kombinierten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ vor, welcher sich für die Region Europa, in die deutlich mehr Patienten eingeschlossen waren, nicht zeigt.
Die für (a3) vorgelegte neue randomisiert-kontrollierte Studie (APHERESE) wurde ebenfalls als nicht verwertbar eingestuft. Grund hierfür war für das IQWiG maßgeblich die kurze Dauer der randomisierten Phase von sechs Wochen. Festzustellen ist, dass die Ergebnisse der Studie APHERESE, die u. a. eine **signifikante Reduktion in der Notwendigkeit einer Lipidapherese-Behandlung sowie eine Erhöhung der Lebensqualität durch**	Zum Nachweis des Zusatznutzens für die Patientenpopulation a3) reicht der pharmazeutische Unternehmer die Studie APHERESE ein. Dabei handelt es sich um eine 6-wöchige vergleichende Studie, in der Evolocumab in Vergleich zu einer LDL-Apherese mit dem primären Ziel untersucht wurde, auf eine Apherese zu verzichten. Vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung der Hypercholesterinämie sowie der damit verbundenen dauerhaften kontinuierlichen Gabe von Evolocumab bzw. des dauerhaften

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Evolocumab demonstrierte, vom IQWiG damit **aus formalen Gründen ausgeschlossen** wurden. Diese Ergebnisse wurden in der Nutzenbewertung auch nicht ergänzend dargestellt. Die vorliegenden neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse mit deutlichen Vorteilen in patientenrelevanten Endpunkten in beiden Studien werden somit lediglich aufgrund von Restunsicherheit oder aus formalen Gründen als irrelevant ausgeschlossen. Insgesamt ist die **Vorgehensweise des IQWiG** nach Auffassung des vfa als **unverhältnismäßig** einzustufen und sollte vom G-BA revidiert werden.	Bedarfes der Patientinnen und Patienten für eine LDL-Apherese, wird die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz angesehen, um Aussagen aus der Studie zum Zusatznutzen von Evolocumab vs. LDL-Apherese ableiten zu können. Um beurteilen zu können, welche langfristigen Effekte mit einem andauernden Verzicht auf eine LDL-Apherese bzw. einer Reduktion der Apheresefrequenz erreicht werden können, wäre eine deutlich längere Studiendauer erforderlich gewesen. Zudem ist aufgrund der kurzen Studiendauer unklar, ob der gemessene Effekt „Vermeidung der Lipidapherese“ tatsächlich dauerhaft anhält. Neben der längeren vergleichenden Erhebung der Lebensqualität wäre zudem die Erfassung weiterer patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte, zur Beurteilung des Zusatznutzens von Evolocumab im Vergleich zu einer LDL-Apherese erforderlich.
G-BA verstößt gegen eigene Verfahrensordnung: zusammenfassende Dokumentation auch nach über 2 Jahren nicht verfügbar Es ist festzustellen, dass die zusammenfassende Dokumentation zu der für das vorliegenden Verfahren relevanten Erstbewertung von Evolocumab mit dem Beschluss vom 09.03.2016 noch immer nicht veröffentlicht wurde. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit insb. für die Dossiererstellung nicht möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist.	Der Einwand hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „*Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende* *Dokumentation enthält:* *1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,* *2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,* *3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,* *4.Würdigung der vorgetragenen Argumente,* *5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeausschuss.*“ Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: „*Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der* *a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,*	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und *c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.*“	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme der DGK, DDG, DGFF, DGfN, DGIM

Datum	<< 06.Juli.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Evolocumab / Repatha® >>
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)* *Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)* *Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen* *(Lipid-Liga) e. V. (DGFF)* *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)* *Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Einleitung Ziel der medikamentösen lipidsenkenden Therapie ist die Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere von fatalem und nicht-fatalem Herzinfarkt und Schlaganfall. Die Dyslipidämie ist als einer der wesentlichen kausalen Risikofaktoren mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen assoziiert.[1, 2] Die Senkung der LDL-Cholesterin (LDL-C) Konzentration geht mit einer Senkung der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit sowie einer reduzierten Ereignisrate von Herzinfarkten einher. Die Kausalität von LDL-C für kardiovaskuläre Ereignisse wurde seit 2015 durch weitere Evidenz untermauert.[3, 4]	
Die Inhibierung des Enzymes Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) stellt einen innovativen Ansatz zur Senkung der LDL-C Konzentration dar. Der Wirkmechanismus ist bekannt.[5, 6] Durch die Inhibition des PCSK9-Proteins wird eine Steigerung der Expression von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten ermöglicht. Dies führt zu einer vermehrten Aufnahme von Lipoproteinen (vor allem LDL-C) aus dem Blut in die Leber. Auch Statine senken die LDL-C Konzentration durch Hochregulation des LDL-Rezeptors und die vermehrte Aufnahme von LDL-C aus dem Blut. Dieser Mechanismus der Senkung der LDL-C Konzentration ist sicher und wirksam.	
Nachdem im Jahr 2002 erstmals der molekulare Mechanismus dieses Wirkprinzips entschlüsselt und PCSK9 als Therapieziel wahrgenommen wurde,[7] steht nun durch die Entwicklung von PCSK9-Antikörpern eine neue und innovative Therapieoption zur zuverlässigen und effizienten Senkung von LDL-C zur Verfügung. Die derzeitig zugelassenen Vertreter dieser Therapieklasse sind die vollhumanen, monoklonalen	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Immunglobulin G2-Antikörper Evolocumab („*first in class*“, *Amgen*) und Alirocumab (*Sanofi*). Die Entwicklung des peptidbasierten Antikörpers Bococizumab, ein teilhumanisierter PCSK9-Antikörper, wurde im November 2016 eingestellt, da seine Wirkung aufgrund der Bildung von Autoantikörpern mit zunehmender Therapiedauer nachließ. Weitere PCSK9-Inhibitoren, u. a. der Syntheseinhibitor ALN-PCSsc (*Alnylam*) oder der PCSK9-Antisense-RNA Wirkstoff Inclisiran (*The Medicines Company*), befinden sich noch in der klinischen Prüfung.	
Für Evolocumab liegt eine umfangreiche Studienevidenz vor, die zeigt, dass es unter der Therapie zusätzlich zu oralen Lipidsenkern zu einer LDL-C Senkung um weitere 50-60% kommt. Seit mehr als einem Jahr steht eine randomisierte Endpunktstudie (FOURIER) zur Verfügung, welche den Einfluss von Evolocumab zusätzlich zur gegenwärtigen Standardtherapie auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse untersucht hat.[8, 9] Diese globale multizentrische Studie kommt der Aufforderung nach, den Zusatznutzen von Evolocumab vor dem Hintergrund der existierenden lipidsenkenden Therapien auf das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen.	
2. Stand des Wissens Zugelassen ist Evolocumab in Deutschland für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zur diätetischen Therapie: (1) in Kombination mit einem Statin - oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien - bei PatientInnen, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C Ziele nicht erreichen *(Anwendungsgebiet A)*;	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(2) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei PatientInnen mit Statinintoleranz oder mit Kontraindikationen gegen Statine *(Anwendungsgebiet B)*; (3) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien *(Anwendungsgebiet C)*.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Dossier und Bewertung von Evolocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie **3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Als **zweckmäßige Vergleichstherapie** wurde vom G-BA zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie festgelegt für (A) PatientInnen, für die Statine infrage kommen: GG. **die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung**; (B) PatientInnen, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht infrage kommt: HH. **andere (als Statine) Lipidsenker** (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-Hemmer) **als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung**; (C) PatientInnen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „*ultima ratio*“ bei therapierefraktären Verläufen:	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	II. die LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht ist eine Definition der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** schwierig. Statine *per se* können nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden, da Evolocumab erst zusätzlich zu einer maximal tolerierbaren Statindosis zugelassen ist. Im Rahmen einer maximalen Lipidtherapie könnten theoretisch Fibrate und Ionenaustauscherharze erwogen werden. Für beide Therapieprinzipien liegen aber keine klinischen Studien vor, die nach heutigen Kriterien eine Ereignisreduktion zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie mit Statinen ausreichend belegen könnten.[10] **Fibrate** sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit ist der Einsatz eines Fibrats bei Patienten mit isoliert hohem LDL-Cholesterin nicht indiziert. **Austauscherharze** werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Patienten kaum akzeptiert.	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für Ezetimib wurde im Vergleich zu Statinen eine zusätzliche LDL-C Senkung und die Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse in der IMPROVE-IT Studie dokumentiert.[11] Allerdings wird in dem gültigen Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 festgestellt, „Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.“ (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf). Auch der IQWiG-Abschlussbericht zu Ezetimib bei Hypercholesterinämie von 2011 konnte keinen Nutzen, Schaden oder Zusatznutzen einer Behandlung mit Ezetimib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer Statinhintergrundtherapie auf Basis der damals verfügbaren Studien feststellen. Aktuell liegen daher keine positiven Empfehlungen des IQWiG oder des G-BA zum Einsatz von Ezetimib vor. Aus wissenschaftlicher Sicht ist die LDL-C Senkung durch Ezetimib geringer ausgeprägt als die LDL-C Senkung durch Evolocumab, so dass in Zusammenschau auch Ezetimib *per se* keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.[11] Zusammenfassend halten wir daher aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht fest, dass für den neuen vollhumanen, monoklonalen Antikörper Evolocumab (Repatha®) ein Vergleich mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie zur Lipidsenkung erfolgen sollte, welche insbesondere die Statine und auch Ezetimib einschließt.	
	3.2. Studien Die frühe Nutzenbewertung von Evolocumab beruhte vornehmlich auf den Ergebnissen von drei randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie untersuchten. Diese drei Studien sind LAPLACE-2 [12], RUTHERFORD-2 [13] und DESCARTES [14]. Neben den hier genannten Studien wurde 2015 eine zusammengefasste Analyse von mehreren Phase 2- und Phase 3-Studien von Evolocumab publiziert [15]. Diese Analyse bestätigt die robuste und dauerhafte LDL-C Senkung und beschreibt darüber hinaus erstmals, dass mit dieser additiven LDL-C Senkung eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität möglich scheint. Die Analyse ergab eine sehr gute Verträglichkeit, ohne dass vermehrte unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Placebo beobachtet wurden. Diese Ergebnisse werden durch die klinische Erfahrung im täglichen Einsatz der Substanz bestätigt. **Gegenstand der derzeitigen Nutzenbewertung stellt nun die *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk* (FOURIER) Studie dar**.[8, 9] Diese ist die erste und bisher einzige als Originalarbeit publizierte prospektive Outcome-Studie eines zugelassenen PCSK9-Inhibitors. Grundsätzlich wurden in dieser Studie PatientInnen mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung untersucht, die trotz lipidsenkender Standardtherapie den LDL-C Zielwert von 70 mg/dl nicht erreichten. Bei 27,564 PatientInnen mit kardiovaskulärer Erkrankung und LDL-C >70 mg/dl erzielte die zusätzliche Applikation von Evolocumab eine relevante Senkung des LDL-C auf eine mediane Konzentration von 30 mg/dl. Der primäre kombinierte Endpunkt der FOURIER-Studie setzt sich zusammen aus (1) Tod kardiovaskulärer Ursache, (2) Herzinfarkt, (3) Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris und (5) koronarer Revaskularisation. Die zusätzliche Gabe von Evolocumab führte nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren zu einer relativen Risikoreduktion von 15% sowie einer absoluten Risikoreduktion von 1,5% dieses Endpunktes.[8] Es zeigte sich eine kontinuierliche Risikoreduktion mit niedrigeren erreichten	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LDL-C Konzentrationen. Die Assoziation von LDL-C und Risiko wurde auch bei extrem niedrigen LDL-C Werten ohne Anhalt für einen unteren Schwellenwert dokumentiert, wobei die absolute Risikoreduktion bei niedrigeren LDL-C Ausgangskonzentrationen geringer wurde.[9] Selbst eine Absenkung auf sehr niedrige LDL-Werte - wie in FOURIER selbst und der Sub-Analyse EBBINGHAUS bestätigt - war für die PatientInnen über den mittleren Studienbeobachtungszeitraum von 2,2 Jahren sicher (Sicherheitsendpunkte u.a. Transaminasenanstieg, neue/rekurrierende maligne Erkrankungen, Katarakt, Anstieg der Creatinkinase, Diabetes mellitus, neurovaskuläre Ereignisse).[9, 16] Publikationen zu Alirocumab zeigen bezüglich LDL-C Senkung und Langzeitergebnissen ähnliche Ergebnisse.[17] Eine Meta-Analyse von Studien an 10.159 PatientInnen bestätigt die konsistente LDL-C Senkung. [18] Erste Ergebnisse der OUTCOMES-Studie ODYSSEY scheinen einen positiven Effekt von Alirocumab auf kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich der Sterblichkeit zu zeigen. Eine Präsentation der Studienergebnisse ist im Rahmen der *Scientific Sessions* des *American College of Cardiology (ACC)* im März 2018 erfolgt, die vergleichbare Ergebnisse zu Evolocumab aufweisen. (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402;	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes; [19]) Eine Originalpublikation liegt zum Zeitpunkt dieses Kommentars noch nicht vor. Somit liegt basierend auf dem bekannten Wirkmechanismus und den analogen Daten die Annahme eines Klasseneffektes nahe.	
	3.3. Endpunkte Die Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Evolocumab basiert vornehmlich auf drei in den o.g Studien dargestellten Endpunkten: (a) Veränderung des LDL-C Wertes im Vergleich zu Studienbeginn; (b) Prozentsatz der Zielpopulation, welcher den LDL-C-Zielwert <70 mg/dl bei sehr hohem bzw. <100 mg/dl bei hohem kardiovaskulärem Risiko erreicht; und neu **(c) Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei zugrundeliegender kardiovaskulärer Erkrankung.**	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung, Prozent der Zielwerterreichung und Senkung des kardiovaskulären Risikos LDL-C ist kausal für die Pathogenese der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen.[4] Daher zielt die Therapie mit Evolocumab auf eine relevante Senkung des LDL-C Zielwertes mit hohem Anteil unter den jeweiligen Grenzwert von 70 (in FOURIER: Abnahme des LDL-C um 59% von einem mittleren Ausgangswert von 92 mg/dl auf 30 mg/dl; P<0.001 im Vergleich zu einer maximalen medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung) oder 100 mg/dl. Auch in der LAPLACE-2-Studie unter Evolocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statindosis zeigte sich eine statistisch signifikant höhere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im direkten Vergleich zu Ezetimib.[12] Die sog. „*Responder*"-Analyse bestätigte einen deutlich höheren Anteil der Zielwerterreichung (LDL-C <70 mg/dl und LDL-C <100 mg/dl) durch Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib. Neu und entscheidend ist nun, dass die multinationale globale (1242 Standorte in 49 Ländern) kardiovaskuläre Endpunktstudie FOURIER erstmals die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse demonstriert, welche mit der zusätzlichen LDL-C Senkung um im Mittel 59 mg/dl bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erstmals konnte überzeugend dargelegt werden, dass die durch Evolocumab zusätzlich zu der Standardlipidtherapie erzielten LDL-C Konzentrationssenkung eine Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bewirkt. Die zuvor angenommene Translation der LDL-C Senkung zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist mit dem Vorliegen der FOURIER Studienergebnisse bewiesen. Es besteht eine unterschiedliche Gewichtung der Einzelkomponenten des primären Endpunktes, jedoch ist die *a priori* festgelegte Endpunktkombination als primärer Endpunkt zu bewerten. Basierend auf Populationsdaten ist davon auszugehen, dass bei langfristiger ausgeprägter Senkung des LDL-C in diesen Zielbereich die Risikoreduktion über Jahre noch deutlich ausgeprägter sein wird, wie die Ergebnisse einer Nachbeobachtung der WOSCOPS-Studie nahelegen.	
	3.3.2. Subgruppen Die absolute Risikoreduktion durch eine LDL-C Senkung richtet sich nach der Höhe des kardiovaskulären Risikos und der Höhe des Ausgangs-LDL-C. Entsprechend zeigen Subgruppenanalysen der FOURIER-Studie, dass insbesondere PatientInnen mit mehr als einem Myokardinfarkt, mit Mehrgefäßerkrankung [20] oder	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mehretagenmanifestation wie z.B. peripherer arterieller Verschlusskrankheit [21] von der Therapie mit Evolocumab profitieren. **Zusammenfassend profitieren HochrisikopatientInnen von der Evolocumab-Therapie am meisten.** Gegenteilig ist jedoch zu erwähnen, dass der Effekt bei PatientInnen aus Europa und Lateinamerika deutlich geringer ausfiel als derjenige, welcher bei PatientInnen von anderen Kontinenten beobachtet wurde.	
	3.3.3. Nebenwirkungen In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ konnte kein größerer Schaden unter der Behandlung mit Evolocumab nachgewiesen werden. Die ergänzend präsentierten Studien bestätigen die intensive und konsistente Wirksamkeit sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab auf Placeboniveau über 52 Wochen (DESCARTES) [14] und auch bei den heterozygot familiär an einer Hypercholesterinämie Erkrankten (RUTHERFORD-2). [13] Auch in FOURIER gab es bezüglich Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (einschließlich neu aufgetretener Diabetes mellitus und neurokognitive Ereignisse), mit der Ausnahme von lokalen	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen durch die Injektion (2,1% unter Evolocumab vs. 1,6% unter Placebo). Die vorliegenden Studienergebnisse mit dem PCSK9 Inhibitor Alirocumab unterstützen die vorliegenden Daten zur Sicherheit von Evolocumab.[17]	
	3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland Es existieren keine überzeugenden Argumente, die bestehenden Studiendaten nicht auf Deutschland zu übertragen.	
	3.5. Bericht des IQWiG Die Stellungnahme des IQWiG konstatiert einen nicht belegten Zusatznutzen für den Einsatz von Evolocumab. Hierfür führt das IQWiG folgende Gründe an: 1. Fehlen relevanter Daten für das Vorliegen einer maximalen lipidsenkenden Therapie in der FOURIER-Studie. 2. Fehlen relevanter Daten für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in der FOURIER-Studie.	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Nicht ausreichende Dauer der APHERESE-Studie. 4. Fehlende Signifikanz für Evolocumab für den sekundären Endpunkt in Europa und Lateinamerika. **Die vom IQWiG angeführten formalen Gründe für die Nichteignung der FOURIER- und der APHERESE-Studie als Beleg für die beantragten Indikationen sind aus ärztlicher Sicht kritisch zu hinterfragen.** *Ad 1. Die FOURIER-Daten eignen sich als Beleg zum Vorliegen einer maximalen lipidsenkenden Therapie* In beiden Behandlungsarmen von FOURIER erhielten die Teilnehmer/innen eine zum damaligen Zeitpunkt „optimierte“ lipidsenkende Therapie. 69,5% der PatientInnen erhielten eine „high intensity“ Statintherapie, definiert als Atorvastatin > 40 mg, Rosuvastatin > 20 mg und Simvastatin > 80 mg. 30,2 % der PatientInnen erhielten eine „moderate intensity“ Statintherapie (Atorvastatin 10 - 40 mg, Rosuvastatin 5 - 20 mg, Simvastatin 20 – 80 mg, oder Pravastatin < 40 mg, Lovastatin < 40 mg, Fluvastatin < 80 mg oder Pitavastatin < 2 mg). Damit lag auch in der „moderate intensity“ Gruppe eine in Bezug auf die deutsche	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsrealität „maximale lipidsenkende Therapie“ vor. In Deutschland ist Simvastatin gemäß der Vorgabe der kassenärztlichen Vereinigung als Leitsubstanz die mit über 65% am meisten verordnete Substanz.[22] Hierbei wurde als tatsächliche mittlere Simvastatin-Dosis 27 mg ermittelt.[23] Eine formal hochdosierte Statintherapie erhielten in Deutschland lediglich 3,8 % der PatientInnen.[24] Außerdem bestätigten sekundäre Analysen der Studie die Wirkung von Evolocumab, auch wenn die simultan bestehende Statindosis nicht als maximal anzusehen war.[25] Selbst eine theoretisch zu diskutierende höhere Dosierung der Statine hätte keinen wesentlichen Einfluss auf die Eventrate vermittelt,[26, 27] denn es ist bekannt, dass die Verdoppelung einer Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-Senkung, sondern lediglich zu einer weiteren LDL-C Senkung um maximal 6 % führt.[28] Im Rahmen der STELLAR-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Statindosierungen untersucht worden sind, ergab eine Dosiserhöhung von Atorvastatin von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag lediglich eine zusätzliche LDL-C Senkung von 3,3 %.[29] Ein ähnlicher Effekt von Atorvastatin war auch in der ODYSSEY OPTIONS I-Studie zu beobachten. Eine Verdoppelung der Dosis von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag Atorvastatin führte hier lediglich zu einer zusätzlichen LDL-C Senkung um 4,8 % [30].	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch der Einsatz von Ezetimib in FOURIER entsprach dem Einsatz in Deutschland. Nach den Rahmenvorgaben Arzneimittel 2018 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverband liegt die Verordnungshöchstquote für Ezetimib haltige Arzneimittel bei 3,2 bis 6,8 % (http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf). Zusammengefasst erfolgte demnach die LDL-C Senkung durch Evolocumab in FOURIER im Vergleich zu der in Deutschland gegenwärtig existierenden maximalen medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung. *Ad 2. Fehlen relevanter Daten für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in der FOURIER-Studie* Wie oben ausgeführt existiert keine Substanz, die für sich eine *zweckmäßige Vergleichstherapie* zu Evolocumab darstellt. Der notwendige Vergleich der Wirksamkeit sollte daher mit einer **maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung erfolgen,** welche insbesondere die Statine und auch Ezetimib einschließt. *Ad 3. Nicht ausreichende Dauer der APHERESE-Studie* Ziel der APHERESE-Studie war der Vergleich der LDL-Cholesterin senkenden Wirkung von Evolocumab und der Behandlung durch	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LDL-Apherese. Sowohl für Evolocumab als auch für die Apherese ist eine kontinuierliche LDL-C Senkung klar bewiesen. Die Behauptung, eine Studiendauer von sechs Wochen sei für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet, ist empirisch nicht belegt. Die durchschnittliche LDL-C Senkung durch PCSK9-Hemmung kann wesentlich stärker als bei einer Apheresetherapie ausfallen. Die Anwendung von PCSK9 Inhibitoren verlängert den Zeitraum zwischen zwei Apheresetherapien in >90% der PatientInnen, bei >60% der PatientInnen wird diese nicht mehr notwendig [31, 32]. Die LDL-Apherese ist im Unterschied zur PCSK9 Therapie mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert. Zusammengefasst erscheint Evolocumab einer Apherese-Behandlung zur LDL-C Senkung überlegen. Im Einklang mit der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015) halten wir - in guter Übereinstimmung mit der inzwischen auch durch die Kommissionen geübten Praxis - die Einleitung einer LDL-Apherese-Behandlung ohne vorherige dokumentierte Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer weder für genehmigungsfähig noch für *lege artis*.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ad 4. Fehlende Signifikanz für Evolocumab für die Subgruppenanalyse in Europa und Lateinamerika Die formal nicht erreichte Signifikanz in der europäischen und lateinamerikanischen Subgruppe ist aufgrund des signifikanten primären Endpunktes als nachrangig zu betrachten. Dennoch ist ein Grund für dieses Subgruppenanalyseergebnis bisher nicht offensichtlich zu erkennen. Es ist aber hervorzuheben, dass trotz der formal fehlenden Subgruppensignifikanz das Konfidenzintervall durchgehend auf der Seite von Evolocumab liegt.	
	3.6. Ausmaß des Zusatznutzens Zunächst verweisen wir auf die Ausführungen unserer letzten Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Evolocumab als Reaktion auf den IQWiG-Bericht vom 11. Dezember 2015. Diesen Ausführungen nachfolgend wurde 2017 die FOURIER-Studie veröffentlicht, deren oben zusammengefassten Ergebnisse eine Neubewertung des Einsatzes des PCSK9 Inhibitors Evolocumab bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko erlauben. Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse einen über die existierenden Medikamente hinaus bestehenden Nutzen von	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Evolocumab für das Ausmaß der LDL-C Senkung erkennen. Ebenso wird der Prozentsatz derjenigen PatientInnen erhöht, welche den gemäß Leitlinien erforderlichen Grenzwert von LDL-Cholesterin (<70 mg/dl bei sehr hohem oder <100 mg/dl bei hohem kardiovaskulären Risiko) erreichen. Außerdem wurde durch die FOURIER-Studie an PatientInnen mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse unter Evolocumab und simultaner Statintherapie statistisch signifikant untermauert. Die Substanz ist sehr gut verträglich. Aus ärztlicher Sicht besteht für Evolocumab somit derzeit bei denjenigen PatientInnen eine Therapieoption, die aufgrund sehr hoher LDL-C Werte medikamentös nicht ausreichend behandelbar sind. Dies trifft zunächst vorwiegend auf PatientInnen mit einer autosomal-dominant vererbten Störung des Lipidstoffwechsels zu. Diese PatientInnen leiden - beginnend in der Kindheit - an einer ausgeprägten Erhöhung des LDL-C, welches zu einer frühen Manifestation atherosklerotischer Erkrankungen führt. Sie müssen bisher häufig einer Lipoprotein-Apherese zugeführt werden.[33] Weiterhin besteht ein akuter Bedarf für PatientInnen, die trotz einer maximal verträglichen lipidsenkenden Therapie die Zielwerte (<70 mg/dl bei PatientInnen mit sehr hohem und <100 mg/dl bei PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko) nicht erreichen. Hierzu gehören zum Beispiel Hochrisiko-PatientInnen mit hohem	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LDL-C, deren Statindosis trotz sorgfältiger ärztlicher Bemühungen durch statinassoziierte Muskelbeschwerden oder anderen Kontraindikationen limitiert ist. Eine ausreichende LDL-C Senkung mit maximal dosierten Statinen und Ezetimib ist in den genannten Patientengruppen in vielen Fällen nicht erreichbar. *Ultima ratio* war bisher das zeitaufwändige extrakorporale Verfahren der LDL-Apherese, deren Einsatz durch die Anwendung von Evolocumab in der APHERESE-Studie deutlich gesenkt werden konnte. Hierzu gehören aber auch diejenigen PatientInnen, deren Zielwerte trotz kombinierter Therapie mit Statine und Ezetimib nicht erreicht werden und bisher noch nicht einer Apheresetherapie zugeführt wurden. Vor dem Hintergrund der FOURIER-Studie, die erstmals eine Senkung kardiovaskulärer Endpunkte durch die Behandlung mit Evolocumab dargestellt hat, scheint gerade diese Patientengruppe von einer PCSK9 Therapie zu profitieren. Unklar bleibt jedoch, wie viele PatientInnen dies nach sorgfältiger Therapie mit Statin und Ezetimib tatsächlich betrifft. Ein weiterer Aspekt ist, inwieweit der Einsatz von Evolocumab bei PatientInnen z.B. nach einem zweiten kardiovaskulären Ereignis mit einem LDL-C Wert um 100 mg/dl, also einem gering verfehlten Zielwert, gerechtfertigt ist. Hierbei sollte beachtet werden, ob die 100 mg/dl schon das Ergebnis einer starken LDL-C Senkung darstellt oder eher das Ergebnis einer sehr schwachen Reaktion auf die	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Statin- und Ezetimibtherapie ist. **Somit ist nicht nur der absolute Wert, sondern auch die individuelle Reaktion bei der Therapieentscheidung für Evolocumab zu werten.** Kritisch hinterfragt werden muss auch der fehlende Effekt auf die Mortalität. Hierbei ist jedoch zu konstatieren, dass die negative LDL-C Wirkung sich über Jahre ausprägt (sog. LDL-C Gefäßlast) und sich der maximale Therapieeffekt, der sich dann auch auf Mortalitätssenkung auswirken könnte, erst nach mehreren Jahren entfaltet. Vor dem Hintergrund eines Klasseneffektes sollten diesbezüglich auch die Ergebnisse der Endpunktstudie ODYSSEY OUTCOMES mit Alirocumab betrachtet werden. Der Hinweis auf einen möglichen regionalen Unterschied des Therapieeffekts (Nordamerika stark, Europa schwach - bei allerdings auch höherem Absolutrisiko in Nordamerika) lässt sich auch nach Prüfung der Subgruppenanalysen nicht plausibel erklären. Evolocumab bietet somit eine neue und zumindest nach den bisher vorliegenden Daten sichere Alternative zur Senkung des LDL-C jenseits der gegenwärtigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Durch Evolocumab können PatientInnen in den therapeutisch notwendigen LDL-C Zielbereich geführt werden, bei denen dies bisher aufgrund hoher LDL-C Werte medikamentös nicht möglich war. Die Therapie ist gut verträglich. Außerdem	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	reduziert der Einsatz von Evolocumab das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse inklusive Sterblichkeit bei PatientInnen mit entsprechender kardiovaskulärer Erkrankung. Wir empfehlen daher den Einsatz von Evolocumab insbesondere für PatientInnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: - bei denen die LDL-C Zielbereiche - insbesondere bei initial hoher Distanz zum Zielwert - trotz Therapie mit Statin oder Statin plus anderer lipidsenkender Therapie nicht erreicht werden können; - allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei PatientInnen mit Statinintoleranz oder mit Kontraindikationen gegen Statine; - bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.	

4. Literatur

1. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).* JAMA, 1986. **256**(20): p. 2823-8.

2. Langsted, A., et al., *Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up.* J Intern Med, 2011. **270**(1): p. 65-75.

3. Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials.* Lancet, 2015. **385**(9976): p. 1397-405.

4. Ference, B.A., et al., *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel.* Eur Heart J, 2017. **38**(32): p. 2459-2472.

5. Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism.* J Lipid Res, 2009. **50 Suppl**: p. S172-7.

6. Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism.* Trends Biochem Sci, 2007. **32**(2): p. 71-7.

7. Abifadel, M., et al., *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia.* Nat Genet, 2003. **34**(2): p. 154-6.

8. Sabatine, M.S., et al., *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.* N Engl J Med, 2017. **376**(18): p. 1713-1722.

9. Giugliano, R.P., et al., *Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial.* Lancet, 2017. **390**(10106): p. 1962-1971.

10. Catapano, A.L., et al., *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.* Eur Heart J, 2016. **37**(39): p. 2999-3058.

11. Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.* N Engl J Med, 2015. **372**(25): p. 2387-97.

12. Robinson, J.G., et al., *Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial.* JAMA, 2014. **311**(18): p. 1870-82.

13. Raal, F.J., et al., *PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet, 2015. **385**(9965): p. 331-40.

14. Blom, D.J., et al., *A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia.* N Engl J Med, 2014. **370**(19): p. 1809-19.

15. Sabatine, M.S., et al., *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1500-9.

16. Giugliano, R.P., et al., *Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab.* N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 633-643.

17. Robinson, J.G., et al., *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1489-99.

18. Navarese, E.P., et al., *Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis.* Ann Intern Med, 2015. **163**(1): p. 40-51.

19. Schwartz, G.G., et al., *Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial.* Am Heart J, 2014. **168**(5): p. 682-9.

20. Sabatine, M.S., et al., *Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER.* Circulation, 2018.

21. Bonaca, M.P., et al., *Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk).* Circulation, 2018. **137**(4): p. 338-350.

22. Schwabe U., P.D., Ludwig W.-D., Klauber J. (Hrsg), *Arzneiverordnungs-Report 2017, Lipid-senkende Mittel.* Springer Verlag, 2017. **1. Auflage**.

23. Bestehorn, K., et al., *[Regional differences in the treatment of dyslipidemia in Germany].* Dtsch Med Wochenschr, 2011. **136**(11): p. 512-8.

24. Marz, W., et al., *Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany.* Atherosclerosis, 2018. **268**: p. 99-107.

25. Giugliano, R.P., et al., *Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial.* JAMA Cardiol, 2017. **2**(12): p. 1385-1391.

26. Nicholls, S.J., et al., *Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER).* Am J Cardiol, 2010. **105**(1): p. 69-76.

27. Law, M.R., N.J. Wald, and A.R. Rudnicka, *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis.* BMJ, 2003. **326**(7404): p. 1423.

28. Konrad, R.J., J.S. Troutt, and G. Cao, *Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents.* Lipids Health Dis, 2011. **10**: p. 38.

29. Jones, P.H., et al., *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial).* Am J Cardiol, 2003. **92**(2): p. 152-60.

30. Bays, H., et al., *Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(8): p. 3140-8.

31. Baum et al. Efficacy and Safety of Evolocumab Compared with Continued Lipoprotein Apheresis. Presented at ESC Congress Barcelona, S., August 26-30, 2017. Poster P1314.

32. Moriarty, P.M., et al., *Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial.* Eur Heart J, 2016. **37**(48): p. 3588-3595.

33. Austin, M.A., et al., *Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review.* Am J Epidemiol, 2004. **160**(5): p. 421-9.

5.11 Stellungnahme der DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Datum	6. Juli 2018
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Hintergrund Am 12. Juni 2018 hat das IQWiG aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V vorgelegt. Das IQWiG war vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, den Zusatznutzen von Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zu beurteilen. Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte der Prüfung die Festlegung dreier zweckmäßiger Vergleichstherapien für Evolocumab in drei Patientenpopulationen entsprechend der Matrix in Tabelle 1 vorangestellt **Tabelle 1:** Vergleichstherapien für Evolocumab	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

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

Frage-stellung	Vergleichstherapie	Patientenpopulation
1	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie in Frage kommt
2	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt
3	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Die Bewertung durch das IQWiG erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten. In die Bewertung war lediglich ein medizinischer Berater eingebunden. Stellungnahmen von betroffenen Patienten oder Patientenorganisationen wurden nicht berücksichtigt.

Zu **Fragestellung 2** legt der pharmazeutische Unternehmer keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu **Fragestellung 1** legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Endpunktstudie FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) – Studie vor[1]. Die Studie wird vom IQWIG eingestuft als „nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, abzuleiten.“ Als Begründungen hierfür werden angeführt: • nicht zulassungsgemäße Hintergrundtherapie der in die Studie eingeschlossenen Patienten und • zweckmäßige Vergleichstherapie in der Komparatorgruppe nicht implementiert. Zu **Fragestellung 3** legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnissse einer sechswöchigen, randomisierten, aktiv kontrollierten Vergleichsstudie von Evolocumab mit LDL-Apherese vor, in die Patienten mit weiterer medikamentöser lipidsenkender Therapie eingeschlossen wurden. Die Nutzenbewertung kommt zu dem Schluss, auch diese Studie sei nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab zutreffen. Grund sei die zu geringe Studiendauer. Eine längere	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studiendauer sei erforderlich, „um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können." **2. Stellungnahme** Die Entdeckung von PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors[2] ist ein herausstechendes Beispiel für zielgerichtete, translationale Forschung und Entwicklung im Bereich der Lebenswissenschaften. Die daraus abgeleitete therapeutische Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern[3,4] ist ein wirksamer und vor allem auch sicherer Ansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins, dessen Potential zur Verminderung der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse inzwischen völlig konsistent in zwei klinischen Endpunktstudien belegt ist[1,5]. Die bisher mit der PCSK9-Hemmung gesammelten klinischen Erfahrungen belegen, dass diese Wirkstoffe ungelöste therapeutische Probleme beseitigen und in der Praxis einen hohen Zusatznutzen für die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit angeborenen Fettstoffwechselstörungen und/oder sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besitzen, ohne dabei wesentliche Risiken in Kauf nehmen zu müssen. Der zusätzliche Nutzen in Ergänzung zur konventionellen, oralen lipidsenkenden Medikation liegt für klinisch und praktisch tätige Ärzte auf der Hand. Er besteht vor allem in	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
a. der Vermeidung von LDL-Apheresen, die mit wesentlichen Einschränkungen der Betroffenen im alltäglichen Leben und deutlich höheren Behandlungskosten verbunden sind, und b. der Möglichkeit einer suffizienten Lipidtherapie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und/oder vorbestehender koronarer Herzkrankheit und einem sehr hohem Risiko für Folgeereignisse oder beschleunigtem Fortschreiten der Erkrankung. Es ist evident, dass die therapeutische Hemmung von PCSK9 wirksamer als alle bisherigen Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins ist [3,4]. Es gibt umfangreiche Daten zur Verträglichkeit, Sicherheit und nunmehr auch anti-atherosklerotischen Wirkung der beiden in Deutschland erhältlichen monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab, so dass eine umfassende Abwägung von Zusatznutzen und Risiken möglich und die eigentliche Aufgabe einer Dossierbewertung gewesen wäre [1,5]. Daneben ist auch bekannt, dass die Kosten der Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren hoch sind und sie damit vorläufig für Patienten mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko und/oder ansonsten mit bisher verfügbaren Mitteln nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie reserviert bleiben sollte. Eine wirklich fundierte, realitätsnahe und hilfreiche Nutzenbewertung hätte Überlegungen zur Anwendung von Evolocumab in der Praxis, den pro-aktiven Einbezug einer größeren Zahl von Experten, betroffener Patienten und von Patientenorganisationen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erforderlich gemacht. Unterdessen blendet die vorliegende Nutzenbewertung des IQWIG wie auch bei früheren Beurteilungen dieser Substanzklasse die Gesamtheit wissenschaftlicher Evidenz für PCSK9 – Hemmung formalisierend aus. **2.1. FOURIER und ODYSSEY Outcomes belegen die Validität von LDL-Cholesterin als Surrogatparameter** In die Endpunktstudie FOURIER wurden etwa 27.000 Patienten eingeschlossen, die entweder einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten hatten, mindestens einen kardiovaskulären Haupt-Risikofaktor oder zwei kardiovaskulären Nebenrisikofaktoren aufwiesen und deren LDL-Cholesterin ≥70mg/dl (1,8 mmol/l) unter der Einnahme einer optimalen Statin-Dosis mit oder ohne Ezetimib war[1]. Der primäre Endpunkt bestand aus der Kombination von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen *Angina pectoris* oder koronare Revaskularisation. Die teilnehmenden Patienten erhielten zusätzlich zur konventionellen Therapie entweder Evolocumab subkutan (140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich) oder Placebo (alle 2 Wochen oder monatlich). Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren war die Inzidenzrate des primären Endpunkts in der Evolocumab-Gruppe (absolute Ereignisrate 9,8 Prozent) 15 Prozent niedriger als in der Placebogruppe (absolute Ereignisrate 11,3 Prozent, $p < 0,001$).	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit des zweiten verfügbaren PCSK9-Hemmers Alirocumab wurden in der ODYSSEY-Outcomes-Studie untersucht [5]. Die Teilnehmer hatten 1 bis 12 Monate vor der Randomisierung ein akutes Koronarsyndrom (ACS, MI oder instabile *Angina pectoris*) und bereits eine hochintensive Statintherapie (Atorvastatin 40 bis 80 mg oder Rosuvastatin 20 bis 40 mg täglich oder die maximal tolerierte Dosis eines dieser Wirkstoffe für ≥ 2 Wochen), unter der sie ihre Therapieziele (LDL-C ≥ 70 mg/dl, 1,8 mmol/l; oder non-HDL-C ≥100 mg/dl, 2,6 mmol/l; oder Apolipoprotein B ≥80 mg/dl) nicht erreichten. 18924 Patienten wurden randomisiert entweder mit Alirocumab (75 oder 150 mg alle zwei Wochen) oder mit Placebo behandelt. Die mediane Nachbeobachtung dauerte 2,8 Jahre. Alirocumab verminderte das LDL-Cholesterin um 54,7 % unter Behandlung zum Studienende und die Rate des primären Endpunkts um 15% (HR: 0,85, 95%-KI: 0,78-0,93, P = 0,0003). In der FOURIER-Studie sank das LDL-Cholesterin unter zusätzlicher Gabe von Evolocumab von 92 mg/dl (2,1 mmol/l) auf 30 mg/dl (0,8 mmol), was einer Reduktion um 59 % oder absoluten Differenz von 62 mg/dl (1,6 mmol/l) entspricht. Aufgrund der Erfahrungen mit Statinen (CTT Meta-Analyse) wäre damit eine relative Ereignisreduktion von etwa 32 Prozent zu erwarten gewesen[6]. In der FOURIER-Studie war die Ereignisrate mit über 3 Prozent pro Jahr (im Placeboarm) indes doppelt so hoch wie erwartet. Das führte zum Auftreten der für die Beendigung	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
benötigten Ereignisse innerhalb einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 anstatt von vorhergesagten 4 Jahren. In Studien mit Statinen wurde innerhalb des ersten Beobachtungsjahres pro mmol/l Absenkung des LDL-Cholesterins nur eine relative Risikoreduktion von 9 Prozent gesehen, im zweiten Studienjahr um 22 Prozent [6]. Der Effekt der Verminderung von LDL-Cholesterin in FOURIER liegt damit in derjenigen Größenordnung, die aufgrund der Erfahrungen mit Statinen zu erwarten gewesen ist. Ferner zeigt eine *post hoc* Auswertung der FOURIER – Studie eine kontinuierliche Verminderung der Rate von Herz-Kreislauf-Ereignissen bis hin zu sehr niedrigem LDL-Cholesterin von 10 mg/dl (0.2 mmol/l)[7]. Damit senkte der PCSK9-Hemmer Evolocumab in der FOURIER –Studie die Inzidenzrate von Herz-Kreislauf-Ereignissen in vorhersehbarem Ausmaß ab. Gemeinsam mit den Ergebnissen der ODYSSEY-Outcomes – Studie untermauert dies die Validität der Surrogatparameters LDL-Cholesterin auch im Bereich sehr niedriger Konzentrationen, wie sie bislang klinisch in der Breite nicht erreichbar waren. Die LDL-Cholesterin senkende Wirkung von PCSK9-Hemmern ist weitgehend unabhängig von der begleitenden konventionellen Lipidtherapie. Sie übersetzt sich auch unmittelbar in eine (kalkulierbare) Ereignisreduktion. Insofern bestätigen FOURIER und ODYSSEY Outcomes das allgemeine therapeutische Prinzip, dass jedwede Intervention, die die Aktivität des LDL-Rezeptors steigert, mit einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht.	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir gehen daher von einem Zusatznutzen des PCSK9-Hemmers Evolocumab auch dann aus, wenn in den vorhandenen Endpunktstudien nicht alle theoretisch denkbaren therapeutischen Situationen oder Szenarien (Hintergrundtherapie, Komparatortherapie) abgebildet sind. **2.2. Hintergrundtherapie in der FOURIER – Studie** Zwar hat die Anwendung von Evolocumab gemäß Zulassung zur Voraussetzung, dass unter einer maximalen, noch verträglichen Statintherapie der Zielwert für LDL-Cholesterin nicht erreicht ist, der Prüfauftrag zu Fragestellung 1 nimmt jedoch nur Bezug auf einen möglichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: „Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und **ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.“ Mit „ggf.“ wird klargestellt, dass der Zusatznutzen von Evolocumab **nicht zwingend zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Medikamenten** zu belegen ist, schon gar nicht auf dem Hintergrund maximal zugelassener Statindosen („gegebenenfalls: wenn der betreffende Fall eintreten sollte; eventuell“, Duden). Die Wahrnehmungen des IQWIG zur Hintergrundtherapie in der FOURIER – Studie sind daher außerhalb des	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prüfauftrags des GBA und für die Beurteilung des Zusatznutzens unerheblich. Wir setzen uns daher nur vorsorglich mit der Argumentation der Nutzenbewertung zur Hintergrundtherapie auseinander. In beiden Behandlungsarmen der FOURIER – Studie erhielten die Teilnehmer eine „optimierte“ Statintherapie mit oder ohne Ezetimib[1]. Die Nutzenbewertung geht davon aus, dass Evolocumab in der Studie damit zum überwiegenden Teil nicht zulassungsgemäß eingesetzt worden sei, denn die Zulassung erfordere, dass Evolocumab zusätzlich zu „maximal verträglichen“ Dosen von Statinen gegeben wird. Evolocumab ist zugelassen: *….begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:* • *in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C[cholesterin]-Zielwerte nicht erreichen, oder* *JJ.* • *als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.* „Maximal verträglich“ und „maximal zugelassen“ werden hier implizit und	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unzutreffend gleich gesetzt. „Maximal verträglich“ ist gleichbedeutend mit „optimiert“. Denn es ist übliches Vorgehen in der lipidologischen Stufentherapie, Statine so hoch wie klinisch vertretbar zu dosieren, bevor andere Lipidsenker in Betracht gezogen werden. Die „Optimierung“ der Statintherapie erfolgte in der FOURIER – Studie sinnvollerweise durch die Prüfer nach ärztlichem Ermessen. Dabei sind individuelle Gesichtspunkte wie Komorbiditäten, Verträglichkeit, Begleitmedikationen und Interaktionspotenziale in die therapeutischen Entscheidungen eingegangen. Dieses Vorgehen bildet die klinische Wirklichkeit ab. Es ist zum Beispiel grundsätzlich korrekt, dass Atorvastatin mit einer maximal zulässigen Dosierung von 80 mg/Tag eingesetzt werden kann. Aus fachlicher Sicht ist es dennoch gerechtfertigt, auch niedrigere Dosen als **maximal verträgliche** Statintherapie anzusehen. Als Rationale hierfür kann die Leitlinie der AAC/AHA herangezogen werden, in der Statindosen, mit denen eine 50%ige LDL-Cholesterinsenkung erreicht wird, sogar als *High Intensity* Statine klassifiziert werden. Das gilt zum Beispiel für Atorvastatin auch in der Dosis von 40 mg/d[8]. Es ist auch bekannt, dass die Verdoppelung einer Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-Cholesterinsenkung, sondern lediglich zu einer weiteren LDL-Cholesterinsenkung um maximal 6 % führt [9]. Im Rahmen der STELLAR-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Statindosierungen untersucht worden sind, ergab eine Dosiserhöhung von Atorvastatin von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag lediglich eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung von 3,3 %[10]. Ein ähnlicher	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Effekt von Atorvastatin war auch in der ODYSSEY OPTIONS I-Studie zu beobachten. Eine Verdoppelung der Dosis von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag Atorvastatin führte nur zu einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung um 4,8 %[11]. Die vom IQWIG erhobene Forderung, alle Patienten mit den „maximal zugelassenen“ Dosen von Atorvastatin oder Rosuvastatin zu behandeln, ist wirklichkeitsfern und birgt erhebliches Schädigungspotential, denn unter den „maximal zugelassenen“ Dosen von Atorvastatin oder Rosuvastatin kommt es zu einer überproportionalen Zunahme von Nebenwirkungen bei marginalem Zugewinn an LDL-Cholesterin-Senkung. **Zusammenfassend** sind wir der Auffassung, dass a) die Diskussion der Hintergrundtherapie in der FOURIER – Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab aufgrund des Prüfauftrags nicht relevant ist und dass b) davon unabhängig die Hintergrundtherapie in der FOURIER-Studie auch zulassungsgemäß ist. Die Betrachtung der gesamten Studienpopulation für die Beurteilung der FOURIER – Studie ist damit zulässig und notwendig. **2.3. Vergleichstherapie in der FOURIER – Studie** Für die Fragestellung 1 definiert der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte,	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Das IQWIG sieht diese Vergleichstherapie in der FOURIER – Studie nicht umgesetzt. Vielmehr sei für einen „adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätetischen Therapie erforderlich gewesen, in der Placebogruppe die lipidsenkende Hintergrundtherapie patientenindividuell weiter zu optimieren, beispielsweise durch eine Dosisanpassung, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkers oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie.“ Sowohl die vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgenommene Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch die Forderung nach einer individuellen Therapieeskalation in der Vergleichsgruppe sind wissenschaftlich und methodisch problematisch und wirklichkeitsfern. Für **Ezetimib** war zum Zeitpunkt der Planung der FOURIER Studie nicht dokumentiert, dass seine Anwendung zu einer Absenkung der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse führt, entsprechende Studiendaten waren erst später verfügbar[12]. Es bleibt auch unklar, warum Ezetimib als Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gelten soll, nachdem das IQWIG in einer bislang nicht revidierten Nutzenbewertung dieser Substanz einen Zusatznutzen abspricht (Abschlussbericht A10-02, Ezetimib bei Hypercholesterinämie, Version 1.0 vom 18.07.2011).	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Dosiseskalation der als Hintergrundtherapie gegebenen **Statine** verbot sich, denn deren Dosis war aufgrund des Urteils der Prüfer bereits „optimiert“, eine Dosiserhöhung daher medizinisch nicht vertretbar. Neben Statinen und Ezetimib könnten im Rahmen einer maximalen Lipidtherapie theoretisch noch Fibrate und Ionenaustauscherharze erwogen werden. Für beide Therapieprinzipien, Fibrate und Ionenaustauscherharze, liegen keine klinischen Studien vor, die nach heutigen Kriterien deren klinischen Nutzen vor dem Hintergrund einer Statintherapie ausreichend belegen könnten. **Fibrate** sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit verbietet sich der Einsatz eines Fibrats bei Patienten mit isoliert hohem LDL-Cholesterin von vornherein. Wir halten es folglich nicht für gerechtfertigt, Fibrate obligat als Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern. **Austauscherharze** werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Patienten kaum akzeptiert und daher auch kaum verschrieben. Der Forderung, Austauscherharze zum obligaten Bestandteil einer zweckmäßigen	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie zu machen, mangelt es an Bezug zum klinischen Alltag. Für eine Eskalation der lipidsenkenkenden Therapie in der Vergleichsgruppe hätte es damit keine praktisch relevanten therapeutischen Optionen gegeben. Wir können keinem pharmazeutischen Unternehmer ernsthaft zu einer Studie mit einer Vergleichstherapie raten, die von Fachleuten als historisch und obsolet angesehen wird und *de facto* bis auf wenige Ausnahmen nicht eingesetzt wird. Hätte sich der pharmazeutische Unternehmer für diese Option entschieden, wären die Resultate der FOURIER – Studie kaum auf die moderne Behandlungswirklichkeit übertragbar. Es bleibt auch fraglich, ob dadurch die Studienergebnisse wesentlich beeinflusst worden wären. **Zusammengefasst:** Praxisrelevante Optionen zur Eskalation der Lipidtherapie in der Vergleichsgruppe bestanden in der FOURIER-Studie nicht, sie hätte ungeteilt bewertet und gewürdigt werden müssen. Der Vergleich von Evolocumab mit Placebo auf dem Hintergrund einer optimierten und stabilen konventionellen Lipidsenkung war unter dem Aspekt der derzeit weltweit geübten Stufentherapie in der klinischen Lipidologie das richtige Studiendesign. **2.3. Evolocumab als Alternative zur LDL-Apherese** Es ist für den Fachmann leicht erkennbar, dass sowohl Evolocumab als	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch Alirocumab[13] vorteilhafte Alternativen zur LDL-Apherese darstellen. Eine klinische Studie wäre angesichts von Reproduzierbakeit und Konsistenz der LDL-Absenkung sowohl unter Apherese und als auch unter Evolocumab unnötig gewesen. Sie hätte ressourcensparend und mit großer Zuverlässigkeit durch Simulationsrechnungen ersetzt werden können, wie sie in analoger Weise auch in der Literatur bereits durchgeführt wurden[14]. Evolocumab senkt LDL-Cholesterin mindestens genauso wirksam wie, wenn nicht wirksamer als die LDL-Apherese. Die mittlere, langfristige, relative Absenkung des LDL-Cholesterins unter der HELP-Apherese beträgt zwischen 9 und 46 Prozent[15]. Die Behandlung mit Evolocumab vermeidet die zyklischen Anstiege des LDL-Cholesterins wie sie im Intervall zwischen zwei LDL-Apheresen auftreten[15]. Sie ist auch offenkundig deutlich weniger invasiv und belastend. Eine Studiendauer von sechs Wochen ist für einen Vergleich der Wirkungen von Evolocumab und LDL-Apherese auf LDL-Cholesterin ausreichend. Die Behauptung, eine Studiendauer von sechs Wochen sei für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet, ist empirisch nicht belegt. Auch die Wahrnehmungen des IQWIG zur Hintergrundtherapie der in die Apheresestudie eingeschlossenen Patienten gehen zumindest an der Behandlungswirklichkeit in Deutschland vorbei. Denn die Behandlungsindikation wird hierzulande durch Apherese-Kommissionen geprüft, die die Ausschöpfung alternativer und kostengünstigerer Maßnahmen sicherstellen.	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Einklang mit der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015) halten wir - in guter Übereinstimmung mit der inzwischen auch durch die Kommissionen geübten Praxis - die Einleitung einer LDL-Apherese-Behandlung ohne vorherige, „grundsätzlich über zwölf Monate dokumentierte“ Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer weder für genehmigungsfähig noch für *lege artis*: *„LDL-Apheresen … können nur durchgeführt werden bei Patienten mit … schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“* Eine gut begründbare Ausnahme ist die homozygote familiäre Hypercholesterinämie, bei der die LDL-Apherese begonnen werden kann, ohne dass zuvor andere Behandlungen versucht wurden („Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015). **2.6. Fazit Zusatznutzen** Wir schließen uns der Nutzenbewertung von Evolocumab durch das IQWIG nicht an. Eine klinische Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte ist für beide am Markt befindliche PCSK9-Antikörper zweifelsfrei nachgewiesen. Die Behandlung mit Evolocumab in Kombination mit einer Standardtherapie senkt die kardiovaskuläre Ereignisrate auf dem Hintergrund einer optimierten Behandlung mit oralen Lipidsenkern nicht nur signifikant, sondern in klinisch bedeutsamem Ausmaß ab. Der offensichtliche Zusatznutzen hätte vom IQWIG im Rahmen des Prüfauftrags erkannt und festgestellt werden müssen. **2.7. Zielpopulation** Wir stimmen mit dem IQWIG darin überein, dass die Abschätzung der Zielpopulation für Deutschland aufgrund unvollständiger Daten zu Prävalenzraten und Versorgungslage mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist. Als Zielpopulation zu Fragestellung 1 könnten nach der Zulassung und Fachinformation Evolocumab Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-Cholesterin-Ziele nicht erreichen oder die eine Statinintoleranz	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder -kontraindikation aufweisenm, in Frage kommen. Wir sind der Auffassung, dass die Zielpopulation auf Patienten einzugrenzen ist, die a) an einer homozygoten oder heterozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie leiden und deren LDL-Cholesterin nach Ausschöpfung der konventionellen oralen Lipidsenker nicht unter den individuellen Zielwert abgesenkt wurde. b) die an Atherosklerose-bedingten Herz- und Gefäßerkrankungen leiden und nach Ausschöpfung anderer Therapiemöglichkeiten ihren individuellen Zielwert nicht erreichen. **2.7.1. Familiäre Hypercholesterinämie** Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (definiert von Klose und Kollegen[16]) ohne kardiovaskuläres Ereignis ist das Therapieziel ein LDL-Cholesterin von 100 mg/dl (1.8 mmol/l). PCSK9-Antikörper sollten nach unserer aktuellen Expertenmeinung bei einem LDL-Cholesterin von 160 mg/dl und höher in Betracht gezogen werden. Die Prävalenzrate der familiären Hypercholesterinämie in Deutschland beträgt etwa 1:300, es leben also in Deutschland damit etwa 270.000 Betroffene[17]. Nach unseren (noch unveröffentlichten) empirischen Erhebungen leidet etwa die Hälfte der Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie in Deutschland bereits an einer kardiovaskulären	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung[18]. Für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie noch ohne kardiovaskuläre Erkrankungen definieren ESC und EAS ein Therapieziel von LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl (2.6 mmol/l), für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ein Ziel unter 70 mg/dl (1.9 mmol/l). Simulationen auf der Grundlage der empirischen Verteilung des LDL-Cholesterins bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in Deutschland ergeben, dass diese Ziele nur dann erreicht werden, wenn 24 Prozent der FH-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und 20 Prozent der FH Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung mit einem PCSK9-Hemmer behandelt werden. Damit beträgt die Zahl der FH-Patienten, die einen PCSK9-Hemmer benötigen in Deutschland etwa 32.400 plus 27.000 Patienten, also 59.400 Patienten. In Deutschland leben etwa 72 Millionen GKV- und 9 Millionen PKV-Versicherte. Von den 59.400 Patienten sind schätzungsweise 52.800 gesetzlich versichert. **2.7.2 Patienten mit Atherosklerose-bedingten Herz-und Gefäßerkrankungen** In Deutschland leben etwa 5.8 Millionen Männer und Frauen mit koronarer Herzkrankheit,[19,20] Patienten mit Zustand nach Schlaganfall nicht eingerechnet. Hiervon haben etwa 135.000 eine familiäre Hypercholesterinämie, es verbleiben etwas weniger als 5.7 Millionen Patienten. Eine kürzlich veröffentlichte Simulationsrechnung auf der Grundlage von einer Million Datensätzen aus den Vereinigten Staaten ergab, dass nach Maximierung der Statintherapie und Hinzunahme von	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ezetimib 14 Prozent der Patienten mit Atherosklerose-bedingten Gefäßerkrankungen einen PCSK9-Hemmer benötigten, um einen Zielwert von LDL-C < 70 mg/dl (1.8 mmol/l) zu unterschreiten[14]. Dies bedeutet, dass etwa 800.000 Patienten mit koronarer Herzerkrankung auf einen PCSK9-Hemmer angewiesen wären, um eine leitliniengerechtes LDL-C zu erreichen. Aufgrund der klinischen Daten deutscher Koronarpatienten lässt sich abschätzen [21], dass 28 Prozent der Koronarpatienten die Einschlusskriterien der FOURIER – Studie, in der der Zusatznutzen von Evolocumab belegt wurde, erfüllen. Würde die Behandlung auf diese Patientengruppe eingegrenzt, ergibt sich eine Population von 224.000 Patienten. Unter den rund 800.000 Personen, für die Behandlung mit einem PCSK9 – Hemmer notwendig sein kann, sind damit etwa 199.000 Personen mit gesetzlicher Krankenversicherung. Der pharmazeutische Unternehmer veranschlagt die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und die Einschlusskriterien der FOURIER – Studie erfüllen, auf 197 269 Personen. Die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers und unsere eigene Schätzung sind damit praktisch deckungsgleich, wobei letztere unabhängig vom der IMS-Disease-Analyzer-Datenbank erfolgte. Aufgrund der so erfolgten Plausibilisierung gibt es keinen Grund für die Annahme, dass die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers die	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulation wesentlich überschätzt. Eine Abschätzung der Zielpopulation zu Fragestellung 3 ist quantitativ von untergeordneter der Bedeutung, denn aufgrund der augenfälligen Überlegenheit von Evolocumab gegenüber der LDL-Apherese wird sich die Zahl der Patienten, bei denen nach Ausschöpfung aller medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten (Statine, Ezetimib, PCSK9-Hemmer) eine Apherese-Behandlung indiziert ist, um mindestens zwei Drittel[13], also von etwa 40.000 (Obergrenze plausibler Schätzungen, Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Evolocumab gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 26.01.2016. htt- ps://www.g-ba.de/downloads/91-1031-189/ 2016-01-26_Wortprotokoll_end_Evolocumab[22,23]) auf etwa 13.000 absinken. Im Übrigen weist der Umstand, dass die Zahl der tatsächlich mit LDL-Apherese behandelten Patienten vor Verfügbarkeit von PCSK9-Hemmern geringer ist als die Zahl von Patienten mit Behandlungsindikation nicht auf eine Überschätzung der Behandlungsbedürftigkeit hin, sondern lediglich darauf, dass nicht alle Behandlungsbedürftigen diese Behandlung tatsächlich bekommen haben (Untertherapie). **Literaturverzeichnis**	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22. 2. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34:154-6. 3. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J 2015. 4. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. Circulation research 2014;114:1022-36. 5. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, et al. The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results, Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome. American College of Cardiology Scientific Sessions March 10, 2018 Orlando 2018. 6. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016;388:2532-61. 7. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017;390:1962-71.	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013. 9. Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. Lipids in health and disease 2011;10:38. 10. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol 2003;92:152-60. 11. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:3140-8. 12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97. 13. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. Journal of clinical lipidology 2014;8:554-61.	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
14. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA cardiology 2017;2:959-66. 15. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series 2007;7:1-101. 16. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Deutsches Arzteblatt international 2014;111:523-9. 17. Schmidt N, Schmidt B, Dressel A, et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. Atherosclerosis 2017;266:24-30. 18. Schmidt N, Grammer T, Gouni-Berthold I, et al. CaRe high - Cascade screening and registry for high cholesterol in Germany. Atherosclerosis Supplements 2017;30:72-6. 19. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56:650-5. 20. Robert Kosch Institut. Gesundheit in Deutschland - Gesundheitsberichterstattug des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis. 2015;Berlin.	

Stellungnehmer:
DACH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
21. Winkelmann BR, März W, Boehm BO, et al. Rationale and design of the LURIC study- a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. Pharmacogenomics 2001;2:S1-73. 22. Dippel FW, Parhofer KG, Muller-Bohn T, Gebhardt S, Kostev K. [Analysis of Secondary Data to Determine the Prevalence of Cardiovascular High Risk Patients with Hypercholesterolemia and Refractory Course of Treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2017;142:e34-e41. 23. Ertl J, Parhofer KG, Dippel FW. Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland. CARDIOVASC 2016;16:51-6.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.12 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	6. Juli 2018
Stellungnahme zu	Evolocumab / Repatha®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffes Alirocumab (Praluent®) zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V aufgrund von neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse von Evolocumab (Repatha®) im Anwendungsgebiet Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie zu folgenden Punkten Stellung nehmen: 1. Einschätzung des IQWiG: Falsche Population 2. Einschätzung des IQWiG: Falsche Vergleichstherapie 3. Relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region 4. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A 5. LDL-C ist ein valides Surrogat für kardiovaskuläre Ereignisse	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossierbewertung A18-19, S. 11 f.	**1. Einschätzung des IQWiG: Falsche Population** Anmerkung: Aus Sicht des IQWiG ist die Vortherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis nicht sichergestellt: „*Die in der Studie empfohlene Statindosis von täglich mindestens 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent kann nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden, da die zugelassene tägliche Maximaldosis laut Fachinformation ohne Einschränkungen für Atorvastatin 80 mg und für Rosuvastatin 20 mg beträgt [11,12]*.“ „*Alle Patientinnen und Patienten, für die der Arzt eine niedrige Statindosis mit dem Erreichen der individuellen Lipidzielwerte begründet, sind nicht für eine Behandlung mit Evolocumab zugelassen und entsprechen damit in jedem Fall nicht der Fragestellung*.“ Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung: Sanofi vertritt die Meinung, dass die in der FOURIER Studie eingeschlossenen Patienten durchaus ausreichend lange Optimierung und Intensivierung der lipidsenkenden Therapie vor Randomisierung durchlaufen haben.	<u>zur Patientenpopulation</u> Gemäß Zulassung ist die Anwendungsvoraussetzung von Evolocumab in Kombination mit einem Statin, dass mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Vor Randomisierung sollte die lipidsenkende Therapie während einer Prä-Behandlungsphase durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell stabilisiert werden, so dass bei Einschluss in die Studie die Patientinnen und Patienten zumindest eine tägliche Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent eingenommen haben. Als Empfehlung war eine tägliche Statindosis von ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent anzustreben. Durch das Studienprotokoll war jedoch die maximale Dosierung der Statine nicht begrenzt und bis zur maximal zugelassenen Dosierung, je nach nationalem Zulassungsstatus, möglich. Sofern der Empfehlung von ≥ 40 mg Atorvastatin nicht entsprochen werden konnte, musste der Arzt bei einem LDL-C-Spiegel von > 100 mg/dl den Verzicht auf eine weitere Dosissteigerung begründen. Für alle anderen Patientinnen und

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Tatsache ist auch dem IQWiG keinesfalls entgangen und schreibt auf Seite 10 f. in seiner Dossierbewertung: „*Nach einem initialen Screening erfolgte eine Präbehandlungsphase von maximal 15 Wochen, in der alle Patientinnen und Patienten auf eine entsprechend der Leitlinien der lokalen Fachgesellschaften patientenindividuell optimierte lipidsenkende Therapie eingestellt werden sollten. Bei einer über 4 Wochen stabilen lipidsenkenden Therapie und LDL-Cholesterin(LDL-C)-Werten ≥ 70 mg/dl oder Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin(Nicht-HDL-C)-Werten ≥ 100 mg/dl, wurden die Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert. Insgesamt wurden 27 654 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Evolocumab oder Placebo randomisiert, jeweils in Kombination mit der stabilen lipidsenkenden Hintergrundtherapie*“. Aus Sicht von Sanofi ist es selbstverständlich und auch zwingend, dass bei einer unter ICH Kriterien durchgeführten multinationalen multizentrischen durchgeführten Studie Leitlinien lokaler Fachgesellschaften in der Planung des Studiendesigns nicht ignoriert werden können. Jetzt post-hoc zu argumentieren später publizierte deutsche Arzneimittelrichtlinien seien bei der Planung (einer internationalen Studie) nicht berücksichtigt worden, ist weder	Patienten war keine Begründung erforderlich. Somit ist unklar, ob • bei Patienten mit einer Statindosierung von 20 mg Atorvastatin und LDL-C < 100 mg/dl aber auch • bei Patienten mit einer Statindosierung von 40 mg Atorvastatin unabhängig von ihrem LDL-C-Wert eine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Dosierungsstufe (z. B. 40 oder 80 mg Atorvastatin) noch möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Informationen darüber, ob die maximal tolerierte Statindosis erreicht war oder aus welchem anderen Grund von einer weiteren Intensivierung der Statintherapie abgesehen wurde, liegen in diesen Fällen nicht vor. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass nur bei etwa 34 % der Patientenpopulation mit Sicherheit von einer maximal tolerierten Statindosis ausgegangen werden kann. Etwa 29 % erhielten eine maximal mögliche Statindosis und weitere 5 % erhielten eine Kombinations-therapie von einem Statin und Ezetimib, so dass auch diese Patienten, geht man von einem zulassungskonformen Einsatz von Ezetimib aus, eine maximal tolerierte Statindosis erhielten.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachvollziehbar noch im Kontext einer fairen Bewertungspraxis akzeptabel. Die maximal lipidsenkende Therapie ist entsprechend der Leitlinien der lokalen Fachgesellschaften patientenindividuell optimiert worden und die Patienten wurden anschließend randomisiert. Des Weiteren führt eine Verdoppelung der Statindosis (z.B. von 40 mg auf 80 mg Atorvastatin) im Mittel nur zu einer weiteren Senkung des LDL-C-Levels von ca. 6 mg/dl (1). Nach der Intensivierung der Statintherapie lag der LDL-C-Level im Durchschnitt bei 92 mg/dl. Dies ist ein Wert, der im deutschen Versorgungsalltag von vielen Patienten in der Sekundärprävention leider selten erreicht wird und belegt somit, wie gut die Patienten in der Run-In-Phase optimiert worden sind. Sanofi sieht die Population als richtig an und schätzt die FOURIER Studie als bewertungsrelevant ein.	Darüber hinaus konnte bei Patientinnen und Patienten, die nur eine Dosis von 20 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) erhielten und einen LDL-C-Wert von ≥ 100 mg/dl hatten als Begründung für die Beibehaltung der Dosierung angegeben werden, dass die individuell anzustrebenden LDL-C-Werte erreicht worden sind. Die Begründung für diesen Zielwert, und bei welchem Anteil der Patienten (auch unter anderen Statindosierungen und LDL-C-Werten) dieser bereits erreicht wurde, ist nicht angegeben. Dies ist insbesondere kritisch zu sehen, da die Anwendungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist, dass mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Patientinnen und Patienten, bei denen die LDL-Ziele als erreicht angesehen werden können, erfüllen nicht die Zulassungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin in der hier zu betrachtenden Patientengruppe. Es ist nicht für alle Patientinnen und Patienten - z. B. aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten - zu erwarten, dass eine maximale Statindosierung angezeigt ist. Es liegen jedoch keine weitergehenden Informationen darüber vor, ob im

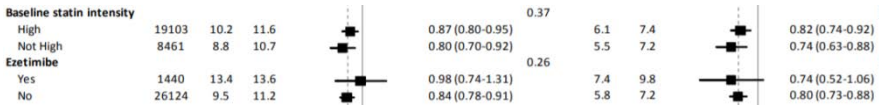
Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Rahmen einer patientenindividuellen Abwägungs-entscheidung zwischen einem zusätzlichen lipidsenkenden Effekt und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen durch eine weitere Dosissteigerung von einer weiteren Intensivierung der lipidsenkenden Therapie abgesehen wurde oder welche anderen Gründe gegen eine Dosissteigerung sprachen. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass nicht hinreichend sichergestellt erscheint, ob alle Patienten tatsächlich eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Gemäß EPAR wurden in die Studie zweitausend Patienten (ca. 7 %) eingeschlossen, die einen niedrigeren LDL-C-Wert aufwiesen als die Einschlusskriterien es vorschrieben (> 70 mg/dL) Insbesondere bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass entweder keine Hypercholesterinämie mehr vorlag oder dass die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erreicht worden sind.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossierbewertung A18-19, S. 12 ff.	**2. Einschätzung des IQWiG: Falsche Vergleichstherapie** Anmerkung: Das IQWiG ist der Meinung, dass die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) nicht adäquat in der FOURIER-Studie umgesetzt wurde: „*Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Entsprechend der Fragestellung (Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen) bedarf es für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der FOURIER-Studie jedoch nicht gegeben*." Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung: Sanofi ist der Meinung, dass die Vergleichstherapie im Kontrollarm der FOURIER-Studie adäquat umgesetzt wurde, um die Studie für die Nutzenbewertung berücksichtigen zu werden. Die FOURIER-Studie wurde vor vielen Jahren von einem international anerkannten wissenschaftlichen Steering Komitee	<u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Im Rahmen der zweckmäßige Vergleichstherapie wurde festgelegt, dass für die Bestimmung des Zusatznutzens von Evolocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Lediglich 5 % erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Statin und Ezetimib, knapp 3 % Fibrate, 0,5 % Nikotin¬säure-derivate und 0,1 % Anionenaustauscher. Im Placeboarm fand nur bei 1 % der Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Statintherapie und bei 1,1 % ein Therapiebeginn mit Ezetimib statt. Gerade weil die Patientenpopulation die maximal tolerierte Statindosis erhalten haben müssten und die LDL-C-Werte als nicht erreicht anzusehen waren, kämen insbesondere bei diesen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, verstärkt in Frage. Ezetimib sollte gemäß Studienprotokoll jedoch nur bei

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geplant. Die viele Jahre später festgelegte zVT sowie eine noch später veröffentlichte Arzneimittelrichtlinie dürfen nicht dazu führen, dass diese Studie von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wird. Im Supplementary Appendix der Publikation der FOURIER-Studie finden sich bei den Subgruppenauswertungen nicht signifikante Interaktionstests hinsichtlich Statindosis zu Beginn der Studie (Baseline) (hoch/nicht hoch) und Ezetimib (ja/nein) (2):  Es besteht also kein Unterschied im Ergebnis der FOURIER-Studie wenn zu Baseline die Statine hoch oder niedrig dosiert waren oder Ezetimib zusätzlich gegeben wurde oder nicht. Diese Ergebnisse lassen die Argumentation des IQWiG – es hätte weiter intensiviert oder zusätzlich Ezetimib gegeben werden müssen – als unbegründet erscheinen. Zum Start der FOURIER-Studie lagen auch noch keine Ergebnisse der Outcomes-Studie IMPROVE-IT vor, in der Ezetimib Vorteile in der Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen zeigen konnte und später erst in die Fachinformation von Ezetimib aufgenommen wurde (3).	neuauftretendem akuten Koronarsyndrom hinzugefügt werden, nicht aber zur weiteren LDL-C-Senkung. Für einen fairen Vergleich von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die Anpassung der lipidsenkenden Therapie, gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulÃ¤ren Vorerkrankung und weiteren Risikofaktoren, nicht ausreichend angemessen. (siehe Empfehlung ESC/EAS Guideline). Somit war eine weitere Optimierung der lipidsenkenden Therapie im Vergleichsarm der FOURIER-Studie nicht unmittelbar gegeben, sondern blieb während der gesamten Studie bis zu 48 Monaten lang in beiden Therapiearmen nahezu unverändert. Selbst unter der Annahme, dass im Vergleichsarm für einen relevanten Teil der Patienten eine näherungsweise optimierte Therapie eingesetzt wurde und auch die Statindosierung für ausreichenden Teil der Patienten als maximal tolerierte Statindosis anzusehen wäre, da in der Präbehandlungsphase keine stärkere Anpassung der lipidsenkenden Therapie

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Des Weiteren führt die zusätzliche Anwendung von Ezetimib zu einer Statintherapie im Durchschnitt nur zu einer maximalen LDL-C-Senkung von ca. 23% (4). Die Abqualifizierung einer hochrangig publizierten Studie mit folgendem Satz auf S. 13 der IQWiG-Dossierbewertung ist nicht gerechtfertigt: „*Letztlich erfolgte in der Studie daher ein Vergleich von Evolocumab versus Placebo*." Sanofi sieht die zVT im Kontrollarm der FOURIER-Studie als adäquat umgesetzt an und schätzt somit die FOURIER-Studie als bewertungsrelevant ein.	stattfand, unterliegen die Ergebnisse der FOURIER-Studie deutlichen Limitationen.
Dossierbewertung A18-19, S. 15	**3. Relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region** Anmerkung: Das IQWiG stellt auf S. 15 der Dossierbewertung von Evolocumab fest, dass eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region für den sekundären kombinierten Endpunkt vorliegt und zieht auf dieser Basis seine Schlussfolgerungen: „*Bei der Betrachtung von Subgruppenergebnissen zum sekundären kombinierten Endpunkt zeigt sich die geografische Region als relevanter Effektmodifikator. Für Europa und Lateinamerika liegt für diesen Endpunkt kein statistisch*	zur Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „geografische Region" beim Kombinationsendpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) Hierbei handelt es sich um den sekundär erhobenen Kombinationsendpunkt (definiert als Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Evolocumab vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich die geografische Region als relevanter Effektmodifikator. Für Europa und Lateinamerika liegt für diesen Endpunkt kein

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikantes Ergebnis vor, während sich für Nordamerika und den asiatisch-pazifischen Raum ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Evolocumab gegenüber der Vergleichstherapie zeigt (Anhang A.2, Tabelle 17). Diese heterogenen Ergebnisse für die beiden größten Teilpopulationen der Studie, Europa und Nordamerika, sind vor allem bedingt durch die Ergebnisse der Endpunkt-komponenten zu den kardialen Ereignissen (Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod), kaum durch zerebrale Ereignisse (siehe Anhang A.2, Abbildung 2). Der Vorteil von Evolocumab im Vergleich zu Placebo ist für den Endpunkt Myokardinfarkt für Nordamerika deutlich ausgeprägter als für Europa. Auffällig ist dabei eine wesentlich höhere Rate von Myokardinfarkten im Kontrollarm der Subgruppe Nordamerika im Vergleich zu Europa (7,4 % zu 4,3 %), was auf eine unterschiedliche Versorgungsqualität oder ein unter-schiedliches Basisrisiko hindeutet. Für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod sind die Effekte sogar entgegengerichtet (Effektschätzung in Europa zuungunsten von Evolocumab). Dieser deutliche Unterschied in den nicht gleichgerichteten Ergebnissen zum kardiovaskulären Tod dieser beiden Subgruppen zeigt sich auch in den Subgruppenergebnissen zur Gesamt-mortalität (siehe Anhang A.2, Abbildung 3).“ Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:	statistisch signifikantes Ergebnis vor, während sich für Nordamerika und den asiatisch-pazifischen Raum ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Evolocumab gegenüber Placebo zeigt. Die genauen Ursachen für dieses Resultat sind unklar: einerseits könnte das Ergebnis auf unterschiedliche Versorgungsstandards in den Regionen in Bezug auf die lipidsenkende Hintergrundtherapie hinweisen oder auf ein unterschiedliches Basisrisiko (Hinweise darauf zeigen sich in einer unterschiedlichen Rate an Myokardinfarkten je nach Region im Kontrollarm; Nordamerika 7,4 % vs. Europa 4,3 %). Informationen zur Hintergrundtherapie nach Regionen liegen nicht vor, um diese Feststellung möglicherweise zu erklären. Zwar weist auch die geografische Region „Europa“ selbst einen sehr heterogenen Versorgungsstandard auf, jedoch bleibt unklar, ob eher die Ergebnisse der Region Nordamerika oder der Region Europa dem deutschen Versorgungskontext ähneln.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das selektive Vorgehen der IQWiG zur Diskussion und Bewertung der Ergebnisse in der FOURIER-Studie ist aus Sicht von Sanofi nicht nachvollziehbar. Insbesondere die einseitige Diskussion der relevanten Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region beim sekundären Endpunkt ist wissenschaftlich nicht objektiv. In diesem Kontext fehlt bspw. der Hinweis, dass es beim primären Endpunkt keine Effektmodifikation beim Subgruppenmerkmal geographische Region gab. Sanofi vertritt die Meinung, dass keine selektive Auswertung der FOURIER-Studie mit Fokus auf die negativen Gesichtspunkte stattfinden darf, wenn diese zuvor (aufgrund nicht nachvollziehbarer Gründe) ausgeschlossen worden ist.	
Modul 3A, S. 50	**4. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A** Anmerkung: Der pU gibt auf S. 50 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) mit 726.738 und die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A mit 653.819 an. Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:	<u>zur den Patientenzahlen</u> Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Herleitungen zu den Patientenzahlen im Dossier sind als Überschätzung zu bewerten. Insbesondere ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Selektion der Zielgruppe für die Patientenpopulation a1) nicht in allen Schritten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sanofi erachtet die Höhe der angegebenen Patientenzahlen – insbesondere für die Teilpopulation im Anwendungsgebiet A – für überschätzt und möchte auf die Beschlüsse des G-BA zu Alirocumab und Evolocumab verweisen, in denen die Anzahl der Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie auf ca. 270.000 Patienten festgelegt wurde (5, 6). Sanofi möchte betonen, dass diese festgelegten Patientenzahlen auch im neuen G-BA-Beschluss zu Evolocumab berücksichtigt werden sollten.	nachvollziehbar. Unklar ist beispielsweise die Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe sowie die Bestimmung der Statindosierung. In die Analyse zu den Patientenzahlen wurden auch Patienten mit niedrigeren Statin-Dosierungen sowie einer Therapie mit weiteren Statine berücksichtigt werden, das der pharmazeutische Unternehmer Statindosierungen mit Äquivalenten LDL-C-Senkungspotentialen in die Auswertungen mit einbezieht. So geht der Unternehmer beispielsweise davon aus, dass Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 80 mg/dl und einer Therapie mit 40 mg Simvastatin auch bei einer Maximierung der Dosis nicht einen LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl erreichen und somit für Evolocumab infrage kommen würde. Auch wenn die tolerierten Statindosen unter den maximal zugelassenen Dosierungen liegen können, sind diese Annahmen doch mit starken Unsicherheiten hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer individuellen Zielwerterreichung behaftet. Aufgrund der genannten Unsicherheiten und der fehlenden Begründung, dass sich im Vergleich zum Beschluss vom 9. März 2016 die Datengrundlage zur Herleitung der Patientenzahlen in einer Art geändert hat, dass die

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientenzahlen in einem relevanten Ausmaß angepasst werden müssen, werden für den vorliegenden Beschluss dieselben Patientenzahlen, wie dem Beschluss vom 9. März 2016 zu Grunde gelegt. Die Patientenzahlen für die Gruppe a3) erscheinen jedoch unterschätzt. Die Anzahl der Patienten, die tatsächlich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten, kann als Untergrenze für die Patientengruppe a3) herangezogen werden. Da jedoch nicht auszuschließen ist, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die für eine LDL-Apheresebehandlung infrage kommen, auch eine erhalten, kann die Obergrenze deutlich höher liegen. Um zu ermitteln, bei welchen Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wäre ggf. eine Betrachtung der Therapie und der LDL-C-Werte über einen bestimmten Zeitraum erforderlich.
Dossierbewertung A18-19, S. 28	**5. LDL-C als valides Surrogat für kardiovaskuläre Ereignisse** Anmerkung: Das IQWiG kommentiert auf S. 28 der Dossierbewertung von Evolocumab das Thema Verwendung von Surrogatendpunkten wie folgt:	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„*Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Bewertung von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wird, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert*." Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung: Sanofi möchten darauf hinweisen, dass die Senkung des LDL-C inzwischen eindeutig wissenschaftlich belegt ist und somit als valides Surrogat für kardiovaskuläre Ereignisse und als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die aktuelle Publikation von Ference et al., die zeigt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen LDL-C und kardiovaskulärer Erkrankung besteht und eine geringerer LDL-C-Wert mit einen geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht (7). Des Weiteren hat die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) folgenden Passus in die Zulassungserweiterung von Evolocumab (Repatha®) aufgenommen, was ein Beweis dafür ist, dass die EMA den	Bei LDL-C-Werten handelt es sich um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kausalen Zusammenhang von LDL-C-Senkung und die Reduktion des kardiovaskuläre Risikos anerkennt: „[…] zur Reduktion des kardiovaskularen Risikos durch Verringerung der LDL-C-Wert […]“ (8) Es ist somit unstrittig, dass LDL-C als valider Surrogatparameter für kardiovaskuläre Ereignisse Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden sollte.	

Literaturverzeichnis

1. Knopp RH. Drug Treatment of Lipid Disorders. New England Journal of Medicine. 1999;341(7):498-511.

2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. Supplementary Appendix. New England Journal of Medicine. 2017;376(18).

3. MSD. EZETROL® 10 mg Tabletten: Fachinformation [Internet]. Februar 2018 [cited 28.06.2018]. Available from: http://www.fachinfo.de.

4. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. Atherosclerosis. 2012;223(2):251-61.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Alirocumab. Beschluss [Internet]. 04.05.2016 [cited 28.06.2018]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-199/2016-05-04_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194.pdf.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Evolocumab. Beschluss [Internet]. 9. März 2016 / 16. Juni 2016 [cited 28.06.2018]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-189/2016-06-16_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-181.pdf.

7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 2017;38(32):2459-72.

8. Amgen. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [Internet]. Mai 2018 [cited 28.06.2018]. Available from: http://www.fachinfo.de.

5.13 Stellungnahme von Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen

Datum	6. Juli 2018
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	**Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen** Seniorprofessorin der Charite - Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechsel Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel und AG Biologie des Alterns Augustenburger Platz 1 13353 Berlin elisabeth.steinhagen-thiessen@charite.de Tel.:+ 49 30 450 578388 Chefärztin Altersmedizinisches Zentrum Kreiskrankenhaus Wolgast/Universitätsmedizin Greifswald Lipidambulanz der Inneren Med.B, UMG Chaussestrasse 46 17438 Wolgast e.steinhagen@kreiskrankenhaus-wolgast.de Tel.: + 49 3836 257594

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Hintergrund Am 12. Juni 2018 hat das IQWiG aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab gemäß § 35a SGB V vorgelegt. Das IQWiG war vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, den Zusatznutzen von Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zu beurteilen. Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte der Prüfung die Festlegung dreier zweckmäßiger Vergleichstherapien für Evolocumab in drei Patientenpopulationen entsprechend der Matrix in Tabelle 1 vorangestellt **Tabelle 1:** Vergleichstherapien für Evolocumab	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

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

Frage-stellung	Vergleichstherapie	Patientenpopulation
1	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie in Frage kommt
2	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt
3	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Die Bewertung durch das IQWiG erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten. In die Bewertung war lediglich ein medizinischer Berater eingebunden. Stellungnahmen von betroffenen Patienten oder Patientenorganisationen wurden nicht berücksichtigt.

Zu **Fragestellung 2** legt der pharmazeutische Unternehmer keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu **Fragestellung 1** legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Endpunktstudie FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) – Studie vor[1]. Die Studie wird vom IQWIG eingestuft als „nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, abzuleiten." Als Begründungen hierfür werden angeführt: • nicht zulassungsgemäße Hintergrundtherapie der in die Studie eingeschlossenen Patienten und • zweckmäßige Vergleichstherapie in der Komparatorgruppe nicht implementiert. Zu **Fragestellung 3** legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer sechswöchigen, randomisierten, aktiv kontrollierten Vergleichsstudie von Evolocumab mit LDL-Apherese vor, in die Patienten mit weiterer medikamentöser lipidsenkender Therapie eingeschlossen wurden. Die Nutzenbewertung kommt zu dem Schluss, auch diese Studie sei nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab zutreffen. Grund sei die zu geringe Studiendauer. Eine längere	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studiendauer sei erforderlich, „um die langfristigen Effekte von Evolocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können." **2. Stellungnahme** Die Entdeckung von PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors[2] ist ein herausstechendes Beispiel für zielgerichtete, translationale Forschung und Entwicklung im Bereich der Lebenswissenschaften. Die daraus abgeleitete therapeutische Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern[3,4] ist ein wirksamer und vor allem auch sicherer Ansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins, dessen Potential zur Verminderung der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse inzwischen völlig konsistent in zwei klinischen Endpunktstudien belegt ist[1,5]. Die bisher mit der PCSK9-Hemmung gesammelten klinischen Erfahrungen belegen, dass diese Wirkstoffe ungelöste therapeutische Probleme beseitigen und in der Praxis einen hohen Zusatznutzen für die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit angeborenen Fettstoffwechselstörungen und/oder sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besitzen, ohne dabei wesentliche Risiken in Kauf nehmen zu müssen. Der zusätzliche Nutzen in Ergänzung zur konventionellen, oralen lipidsenkenden Medikation liegt für klinisch und praktisch tätige Ärzte auf der Hand. Er besteht vor allem in	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
c. der Vermeidung von LDL-Apheresen, die mit wesentlichen Einschränkungen der Betroffenen im alltäglichen Leben und deutlich höheren Behandlungskosten verbunden sind, und d. der Möglichkeit einer suffizienten Lipidtherapie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und/oder vorbestehender koronarer Herzkrankheit und einem sehr hohem Risiko für Folgeereignisse oder beschleunigtem Fortschreiten der Erkrankung. Es ist evident, dass die therapeutische Hemmung von PCSK9 wirksamer als alle bisherigen Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins ist [3,4]. Es gibt umfangreiche Daten zur Verträglichkeit, Sicherheit und nunmehr auch anti-atherosklerotischen Wirkung der beiden in Deutschland erhältlichen monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab, so dass eine umfassende Abwägung von Zusatznutzen und Risiken möglich und die eigentliche Aufgabe einer Dossierbewertung gewesen wäre [1,5]. Daneben ist auch bekannt, dass die Kosten der Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren hoch sind und sie damit vorläufig für Patienten mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko und/oder ansonsten mit bisher verfügbaren Mitteln nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie reserviert bleiben sollte. Eine wirklich fundierte, realitätsnahe und hilfreiche Nutzenbewertung hätte Überlegungen zur Anwendung von Evolocumab in der Praxis, den pro-aktiven Einbezug einer größeren Zahl von Experten, betroffener Patienten und von Patientenorganisationen	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erforderlich gemacht. Unterdessen blendet die vorliegende Nutzenbewertung des IQWIG wie auch bei früheren Beurteilungen dieser Substanzklasse die Gesamtheit wissenschaftlicher Evidenz für PCSK9 – Hemmung formalisierend aus. **2.1. FOURIER und ODYSSEY Outcomes belegen die Validität von LDL-Cholesterin als Surrogatparameter** In die Endpunktstudie FOURIER wurden etwa 27.000 Patienten eingeschlossen, die entweder einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten hatten, mindestens einen kardiovaskulären Haupt-Risikofaktor oder zwei kardiovaskulären Nebenrisikofaktoren aufwiesen und deren LDL-Cholesterin ≥70mg/dl (1,8 mmol/l) unter der Einnahme einer optimalen Statin-Dosis mit oder ohne Ezetimib war[1]. Der primäre Endpunkt bestand aus der Kombination von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen *Angina pectoris* oder koronare Revaskularisation. Die teilnehmenden Patienten erhielten zusätzlich zur konventionellen Therapie entweder Evolocumab subkutan (140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich) oder Placebo (alle 2 Wochen oder monatlich). Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren war die Inzidenzrate des primären Endpunkts in der Evolocumab-Gruppe (absolute Ereignisrate 9,8 Prozent) 15 Prozent niedriger als in der Placebogruppe (absolute Ereignisrate 11,3 Prozent, $p < 0,001$).	Bei LDL-C-Werten handelt es sich um einen Laborwert, der nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter gewertet wird.

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit des zweiten verfügbaren PCSK9-Hemmers Alirocumab wurden in der ODYSSEY-Outcomes-Studie untersucht [5]. Die Teilnehmer hatten 1 bis 12 Monate vor der Randomisierung ein akutes Koronarsyndrom (ACS, MI oder instabile *Angina pectoris*) und bereits eine hochintensive Statintherapie (Atorvastatin 40 bis 80 mg oder Rosuvastatin 20 bis 40 mg täglich oder die maximal tolerierte Dosis eines dieser Wirkstoffe für ≥ 2 Wochen), unter der sie ihre Therapieziele (LDL-C ≥ 70 mg/dl, 1,8 mmol/l; oder non-HDL-C ≥100 mg/dl, 2,6 mmol/l; oder Apolipoprotein B ≥80 mg/dl) nicht erreichten. 18924 Patienten wurden randomisiert entweder mit Alirocumab (75 oder 150 mg alle zwei Wochen) oder mit Placebo behandelt. Die mediane Nachbeobachtung dauerte 2,8 Jahre. Alirocumab verminderte das LDL-Cholesterin um 54,7 % unter Behandlung zum Studienende und die Rate des primären Endpunkts um 15% (HR: 0,85, 95%-KI: 0,78-0,93, P = 0,0003). In der FOURIER-Studie sank das LDL-Cholesterin unter zusätzlicher Gabe von Evolocumab von 92 mg/dl (2,1 mmol/l) auf 30 mg/dl (0,8 mmol), was einer Reduktion um 59 % oder absoluten Differenz von 62 mg/dl (1,6 mmol/l) entspricht. Aufgrund der Erfahrungen mit Statinen (CTT Meta-Analyse) wäre damit eine relative Ereignisreduktion von etwa 32 Prozent zu erwarten gewesen[6]. In der FOURIER-Studie war die Ereignisrate mit über 3 Prozent pro Jahr (im Placeboarm) indes doppelt so hoch wie erwartet. Das führte zum Auftreten der für die Beendigung	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
benötigten Ereignisse innerhalb einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 anstatt von vorhergesagten 4 Jahren. In Studien mit Statinen wurde innerhalb des ersten Beobachtungsjahres pro mmol/l Absenkung des LDL-Cholesterins nur eine relative Risikoreduktion von 9 Prozent gesehen, im zweiten Studienjahr um 22 Prozent [6]. Der Effekt der Verminderung von LDL-Cholesterin in FOURIER liegt damit in derjenigen Größenordnung, die aufgrund der Erfahrungen mit Statinen zu erwarten gewesen ist. Ferner zeigt eine *post hoc* Auswertung der FOURIER – Studie eine kontinuierliche Verminderung der Rate von Herz-Kreislauf-Ereignissen bis hin zu sehr niedrigem LDL-Cholesterin von 10 mg/dl (0.2 mmol/l)[7]. Damit senkte der PCSK9-Hemmer Evolocumab in der FOURIER –Studie die Inzidenzrate von Herz-Kreislauf-Ereignissen in vorhersehbarem Ausmaß ab. Gemeinsam mit den Ergebnissen der ODYSSEY-Outcomes – Studie untermauert dies die Validität der Surrogatparameters LDL-Cholesterin auch im Bereich sehr niedriger Konzentrationen, wie sie bislang klinisch in der Breite nicht erreichbar waren. Die LDL-Cholesterin senkende Wirkung von PCSK9-Hemmern ist weitgehend unabhängig von der begleitenden konventionellen Lipidtherapie. Sie übersetzt sich auch unmittelbar in eine (kalkulierbare) Ereignisreduktion. Insofern bestätigen FOURIER und ODYSSEY Outcomes das allgemeine therapeutische Prinzip, dass jedwede Intervention, die die Aktivität des LDL-Rezeptors steigert, mit einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht.	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir gehen daher von einem Zusatznutzen des PCSK9-Hemmers Evolocumab auch dann aus, wenn in den vorhandenen Endpunktstudien nicht alle theoretisch denkbaren therapeutischen Situationen oder Szenarien (Hintergrundtherapie, Komparatortherapie) abgebildet sind. **2.2. Hintergrundtherapie in der FOURIER – Studie** Zwar hat die Anwendung von Evolocumab gemäß Zulassung zur Voraussetzung, dass unter einer maximalen, noch verträglichen Statintherapie der Zielwert für LDL-Cholesterin nicht erreicht ist, der Prüfauftrag zu Fragestellung 1 nimmt jedoch nur Bezug auf einen möglichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: „Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und **ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.“ Mit „ggf.“ wird klargestellt, dass der Zusatznutzen von Evolocumab **nicht zwingend zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Medikamenten** zu belegen ist, schon gar nicht auf dem Hintergrund maximal zugelassener Statindosen („gegebenenfalls: wenn der betreffende Fall eintreten sollte;	<u>zur Patientenpopulation</u> Gemäß Zulassung ist die Anwendungsvoraussetzung von Evolocumab in Kombination mit einem Statin, dass mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Vor Randomisierung sollte die lipidsenkende Therapie während einer Prä-Behandlungsphase durch die Ärztin oder den Arzt patientenindividuell stabilisiert werden, so dass bei Einschluss in die Studie die Patientinnen und Patienten zumindest eine tägliche Statindosis von 20 mg Atorvastatin oder Äquivalent[1] eingenommen haben. Als Empfehlung war eine tägliche Statindosis von ≥ 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent anzustreben. Durch das Studienprotokoll war jedoch die maximale Dosierung der Statine nicht begrenzt und bis zur maximal zugelassenen Dosierung, je nach nationalem Zulassungsstatus, möglich.

[1] 20 mg Atorvastatin Ã„quivalent entsprechen 40 mg Simvastatin, 5 mg Rosuvastatin oder 4 mg Pitavastatin

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eventuell“, Duden). Die Wahrnehmungen des IQWIG zur Hintergrundtherapie in der FOURIER – Studie sind daher außerhalb des Prüfauftrags des GBA und für die Beurteilung des Zusatznutzens unerheblich. Wir setzen uns daher nur vorsorglich mit der Argumentation der Nutzenbewertung zur Hintergrundtherapie auseinander. In beiden Behandlungsarmen der FOURIER – Studie erhielten die Teilnehmer eine „optimierte“ Statintherapie mit oder ohne Ezetimib[1]. Die Nutzenbewertung geht davon aus, dass Evolocumab in der Studie damit zum überwiegenden Teil nicht zulassungsgemäß eingesetzt worden sei, denn die Zulassung erfordere, dass Evolocumab zusätzlich zu „maximal verträglichen“ Dosen von Statinen gegeben wird. Evolocumab ist zugelassen: *….begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:* • *in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C[cholesterin]-Zielwerte nicht erreichen, oder* *KK.* • *als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.*	Sofern der Empfehlung von ≥ 40 mg Atorvastatin nicht entsprochen werden konnte, musste der Arzt bei einem LDL-C-Spiegel von > 100 mg/dl den Verzicht auf eine weitere Dosissteigerung begründen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten war keine Begründung erforderlich. Somit ist unklar, ob • bei Patienten mit einer Statindosierung von 20 mg Atorvastatin und LDL-C < 100 mg/dl aber auch • bei Patienten mit einer Statindosierung von 40 mg Atorvastatin unabhängig von ihrem LDL-C-Wert eine weitere Dosissteigerung auf die nächst höhere Dosierungsstufe (z. B. 40 oder 80 mg Atorvastatin) noch möglich gewesen wäre, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Informationen darüber, ob die maximal tolerierte Statindosis erreicht war oder aus welchem anderen Grund von einer weiteren Intensivierung der Statintherapie abgesehen wurde, liegen in diesen Fällen nicht vor. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass nur bei etwa 34 % der Patientenpopulation mit Sicherheit von einer maximal tolerierten Statindosis ausgegangen werden kann. Etwa 29 % erhielten eine maximal mögliche Statindosis und weitere 5 % erhielten eine Kombinationstherapie von einem Statin und Ezetimib, so dass auch diese Patienten, geht man von einem

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Maximal verträglich“ und „maximal zugelassen“ werden hier implizit und unzutreffend gleich gesetzt. „Maximal verträglich“ ist gleichbedeutend mit „optimiert“. Denn es ist übliches Vorgehen in der lipidologischen Stufentherapie, Statine so hoch wie klinisch vertretbar zu dosieren, bevor andere Lipidsenker in Betracht gezogen werden. Die „Optimierung“ der Statintherapie erfolgte in der FOURIER – Studie sinnvollerweise durch die Prüfer nach ärztlichem Ermessen. Dabei sind individuelle Gesichtspunkte wie Komorbiditäten, Verträglichkeit, Begleitmedikationen und Interaktionspotenziale in die therapeutischen Entscheidungen eingegangen. Dieses Vorgehen bildet die klinische Wirklichkeit ab. Es ist zum Beispiel grundsätzlich korrekt, dass Atorvastatin mit einer maximal zulässigen Dosierung von 80 mg/Tag eingesetzt werden kann. Aus fachlicher Sicht ist es dennoch gerechtfertigt, auch niedrigere Dosen als **maximal verträgliche** Statintherapie anzusehen. Als Rationale hierfür kann die Leitlinie der AAC/AHA herangezogen werden, in der Statindosen, mit denen eine 50%ige LDL-Cholesterinsenkung erreicht wird, sogar als *High Intensity* Statine klassifiziert werden. Das gilt zum Beispiel für Atorvastatin auch in der Dosis von 40 mg/d[8]. Es ist auch bekannt, dass die Verdoppelung einer Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-Cholesterinsenkung, sondern lediglich zu einer weiteren LDL-Cholesterinsenkung um maximal 6 % führt [9]. Im Rahmen der STELLAR-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Statindosierungen untersucht worden sind, ergab eine	zulassungskonformen Einsatz von Ezetimib aus, eine maximal tolerierte Statindosis erhielten. Darüber hinaus konnte bei Patientinnen und Patienten, die nur eine Dosis von 20 mg Atorvastatin (oder Äquivalent) erhielten und einen LDL-C-Wert von ≥ 100 mg/dl hatten als Begründung für die Beibehaltung der Dosierung angegeben werden, dass die individuell anzustrebenden LDL-C-Werte erreicht worden sind. Die Begründung für diesen Zielwert, und bei welchem Anteil der Patienten (auch unter anderen Statindosierungen und LDL-C-Werten) dieser bereits erreicht wurde, ist nicht angegeben. Dies ist insbesondere kritisch zu sehen, da die Anwendungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist, dass mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreicht werden. Patientinnen und Patienten, bei denen die LDL-Ziele als erreicht angesehen werden können, erfüllen nicht die Zulassungsvoraussetzung für Evolocumab in Kombination mit einem Statin in der hier zu betrachtenden Patientengruppe. Es ist nicht für alle Patientinnen und Patienten - z. B. aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten - zu erwarten, dass eine maximale Statindosierung angezeigt ist. Es liegen jedoch keine

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dosiserhöhung von Atorvastatin von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag lediglich eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung von 3,3 %[10]. Ein ähnlicher Effekt von Atorvastatin war auch in der ODYSSEY OPTIONS I-Studie zu beobachten. Eine Verdoppelung der Dosis von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag Atorvastatin führte nur zu einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung um 4,8 %[11]. Die vom IQWIG erhobene Forderung, alle Patienten mit den „maximal zugelassenen“ Dosen von Atorvastatin oder Rosuvastatin zu behandeln, ist wirklichkeitsfern und birgt erhebliches Schädigungspotential, denn unter den „maximal zugelassenen“ Dosen von Atorvastatin oder Rosuvastatin kommt es zu einer überproportionalen Zunahme von Nebenwirkungen bei marginalem Zugewinn an LDL-Cholesterin-Senkung. **Zusammenfassend** sind wir der Auffassung, dass a) die Diskussion der Hintergrundtherapie in der FOURIER – Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab aufgrund des Prüfauftrags nicht relevant ist und dass b) davon unabhängig die Hintergrundtherapie in der FOURIER-Studie auch zulassungsgemäß ist. Die Betrachtung der gesamten Studienpopulation für die Beurteilung der FOURIER – Studie ist damit zulässig und notwendig.	weitergehenden Informationen darüber vor, ob im Rahmen einer patientenindividuellen Abwägungsentscheidung zwischen einem zusätzlichen lipidsenkenden Effekt und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen durch eine weitere Dosissteigerung von einer weiteren Intensivierung der lipidsenkenden Therapie abgesehen wurde oder welche anderen Gründe gegen eine Dosissteigerung sprachen. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass nicht hinreichend sichergestellt erscheint, ob alle Patienten tatsächlich eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Gemäß EPAR wurden in die Studie zweitausend Patienten (ca. 7 %) eingeschlossen, die einen niedrigeren LDL-C-Wert aufwiesen als die Einschlusskriterien es vorschrieben (> 70 mg/dL) Insbesondere bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass entweder keine Hypercholesterinämie mehr vorlag oder dass die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko erreicht worden sind. <u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Im Rahmen der zweckmäßige Vergleichstherapie wurde festgelegt, dass für die Bestimmung des Zusatznutzens von

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.3. Vergleichstherapie in der FOURIER – Studie Für die Fragestellung 1 definiert der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte, medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Das IQWIG sieht diese Vergleichstherapie in der FOURIER – Studie nicht umgesetzt. Vielmehr sei für einen „adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätetischen Therapie erforderlich gewesen, in der Placebogruppe die lipidsenkende Hintergrundtherapie patientenindividuell weiter zu optimieren, beispielsweise durch eine Dosisanpassung, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkers oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie." Sowohl die vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgenommene Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch die Forderung nach einer individuellen Therapieeskalation in der Vergleichsgruppe sind wissenschaftlich und methodisch problematisch und wirklichkeitsfern. Für **Ezetimib** war zum Zeitpunkt der Planung der FOURIER Studie nicht dokumentiert, dass seine Anwendung zu einer Absenkung der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse führt, entsprechende Studiendaten waren erst später verfügbar[12]. Es bleibt auch unklar, warum Ezetimib als Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gelten soll, nachdem das IQWIG in einer bislang nicht revidierten	Evolocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Lediglich 5 % erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Statin und Ezetimib, knapp 3 % Fibrate, 0,5 % Nikotinsäurederivate und 0,1 % Anionenaustauscher. Im Placeboarm fand nur bei 1 % der Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Statintherapie und bei 1,1 % ein Therapiebeginn mit Ezetimib statt. Gerade weil die Patientenpopulation die maximal tolerierte Statindosis erhalten haben müssten und die LDL-C-Werte als nicht erreicht anzusehen waren, kämen insbesondere bei diesen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, verstärkt in Frage. Ezetimib sollte gemäß Studienprotokoll jedoch nur bei neuauftretendem akuten Koronarsyndrom hinzugefügt werden, nicht aber zur weiteren LDL-C-Senkung. Für einen fairen Vergleich von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die Anpassung der lipidsenkenden Therapie, gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulÃ¤ren Vorerkrankung und

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung dieser Substanz einen Zusatznutzen abspricht (Abschlussbericht A10-02, Ezetimib bei Hypercholesterinämie, Version 1.0 vom 18.07.2011). Eine Dosiseskalation der als Hintergrundtherapie gegebenen **Statine** verbot sich, denn deren Dosis war aufgrund des Urteils der Prüfer bereits „optimiert“, eine Dosiserhöhung daher medizinisch nicht vertretbar. Neben Statinen und Ezetimib könnten im Rahmen einer maximalen Lipidtherapie theoretisch noch Fibrate und Ionenaustauscherharze erwogen werden. Für beide Therapieprinzipien, Fibrate und Ionenaustauscherharze, liegen keine klinischen Studien vor, die nach heutigen Kriterien deren klinischen Nutzen vor dem Hintergrund einer Statintherapie ausreichend belegen könnten. **Fibrate** sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit verbietet sich der Einsatz eines Fibrats bei Patienten mit isoliert hohem LDL-Cholesterin von vornherein. Wir halten es folglich nicht für	weiteren Risikofaktoren, nicht ausreichend angemessen. (siehe Empfehlung ESC/EAS Guideline[2]). Somit war eine weitere Optimierung der lipidsenkenden Therapie im Vergleichsarm der FOURIER-Studie nicht unmittelbar gegeben, sondern blieb während der gesamten Studie bis zu 48 Monaten lang in beiden Therapiearmen nahezu unverändert. Selbst unter der Annahme, dass im Vergleichsarm für einen relevanten Teil der Patienten eine näherungsweise optimierte Therapie eingesetzt wurde und auch die Statindosierung für ausreichenden Teil der Patienten als maximal tolerierte Statindosis anzusehen wäre, da in der Präbehandlungsphase keine stärkere Anpassung der lipidsenkenden Therapie stattfand, unterliegen die Ergebnisse der FOURIER-Studie deutlichen Limitationen.

[2] Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999-3058, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gerechtfertigt, Fibrate obligat als Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern. **Austauscherharze** werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Patienten kaum akzeptiert und daher auch kaum verschrieben. Der Forderung, Austauscherharze zum obligaten Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen, mangelt es an Bezug zum klinischen Alltag. Für eine Eskalation der lipidsenkenkenden Therapie in der Vergleichsgruppe hätte es damit keine praktisch relevanten therapeutischen Optionen gegeben. Wir können keinem pharmazeutischen Unternehmer ernsthaft zu einer Studie mit einer Vergleichstherapie raten, die von Fachleuten als historisch und obsolet angesehen wird und *de facto* bis auf wenige Ausnahmen nicht eingesetzt wird. Hätte sich der pharmazeutische Unternehmer für diese Option entschieden, wären die Resultate der FOURIER – Studie kaum auf die moderne Behandlungswirklichkeit übertragbar. Es bleibt auch fraglich, ob dadurch die Studienergebnisse wesentlich beeinflusst worden wären. **Zusammengefasst:** Praxisrelevante Optionen zur Eskalation der Lipidtherapie in der Vergleichsgruppe bestanden in der FOURIER-Studie nicht, sie hätte ungeteilt bewertet und gewürdigt werden müssen. Der Vergleich von Evolocumab mit Placebo auf dem Hintergrund einer	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
optimierten und stabilen konventionellen Lipidsenkung war unter dem Aspekt der derzeit weltweit geübten Stufentherapie in der klinischen Lipidologie das richtige Studiendesign. **An dieser Stelle möchten wir uns erlauben bisher unveröffentlichte Daten von über 600 Pat., die mit PCSK9- AK behandelt werden, in die Diskussion einfließen zu lassen, sog. REAL WORLD DATEN!** Es handelt sich um Pat. der Lipidambulanz der Charité Universitätsmedizin Berlin, derzeit werden mehr als 700 Pat. mit PCSK9-AK behandelt. Die hier beschriebenen Daten stammen von 611 Patienten. Die Indikation zur Behandlung wurde streng nach GBA Indikationsrichtlinien gehandhabt: Patienten mit signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung eingestuft als Höchrisikopatienten nach ESC Leitlinie, LDL Chol.Ziel < 70 mg/dl, bei V.a. Statinintoleranz, waren mindestens 3 Statine ausprobiert worden, zusätzliche Therapie mit Resorptionshemmern, soweit von den Patienten vertragen, war obligat. Sowien Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, die entweder bereits eine manifeste frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung entwickelt haben und mit dem LDL-C> 70 mg/dl lagen oder eine positive Familienanamnese für eine frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung haben und ebenfalls trotz maximal möglicher lipidsenkender Therapie deutlich über den empfohlenen Zielwerten (<180 mg/dl) lagen. 58% der erfassten Patienten waren Männer, 42% Frauen, 23% der Patienten leiden unter Diabetes mellitus und 64% unter Hypertonus bei Therapiebeginn. 47% der Pat wurden mit Repatha 140 mg behandelt, 20% mit Praluent	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
75 mg und 33% mit Praluent 150 mg. 51% der Pat haben eine komplette Statinintoleranz (keine Statingabe möglich), 29% haben eine partielle Statinintoleranz (Pat bekommen niedrigere Statindosen), 20% der Pat tolerieren eine maximale lipidsenkende Therapie (high intensity Statin mit Ezetimibund/oder Anionenaustauscherharz). Nach ESC Leitlinien waren 90.7% der Pat in der Höchstrisikogruppe. Unabhängig von Dosierung und PCSK9- I Präparat mit welchem die Patienten behandelt wurden, sind die Senkungen des LDL-Chol in quasi identischen Wasserfallkurven abbildbar. D. h. bzgl. der LDL-C Senkung ist kein Unterschied zwischen den Präparaten erkennbar. Die Nebenwirkungen wurden 14 Tage nach Therapiebeginn und nach einem Jahr vom Arzt erfragt: zum Zeitpunkt 14 Tage nach Injektion wurde an erster Stelle über Schnupfen, an zweiter Stelle über Müdigkeit und Schwindel und an dritter Stelle über Muskelschmerzen berichtet. Dies sind erste, vorläufige Ergebnisse, die noch nicht veröffentlicht sind, wir können diese „real World“ Ergebnisse auch als Grafiken und Abbildungen den Verantwortlichen des GBA demonstrieren. **2.3. Evolocumab als Alternative zur LDL-Apherese** Es ist für den Fachmann leicht erkennbar, dass sowohl Evolocumab als auch Alirocumab[13] vorteilhafte Alternativen zur LDL-Apherese darstellen. Eine klinische Studie wäre angesichts von Reproduzierbakeit und Konsistenz der LDL-Absenkung sowohl unter Apherese und als auch unter Evolocumab unnötig gewesen. Sie hätte ressourcensparend und mit großer Zuverlässigkeit durch Simulationsrechnungen ersetzt werden	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien wie folgt bewertet: <u>a1) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien</u>

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
können, wie sie in analoger Weise auch in der Literatur bereits durchgeführt wurden[14]. Evolocumab senkt LDL-Cholesterin mindestens genauso wirksam wie, wenn nicht wirksamer als die LDL-Apherese. Die mittlere, langfristige, relative Absenkung des LDL-Cholesterins unter der HELP-Apherese beträgt zwischen 9 und 46 Prozent[15]. Die Behandlung mit Evolocumab vermeidet die zyklischen Anstiege des LDL-Cholesterins wie sie im Intervall zwischen zwei LDL-Apheresen auftreten[15]. Sie ist auch offenkundig deutlich weniger invasiv und belastend. Eine Studiendauer von sechs Wochen ist für einen Vergleich der Wirkungen von Evolocumab und LDL-Apherese auf LDL-Cholesterin ausreichend. Die Behauptung, eine Studiendauer von sechs Wochen sei für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet, ist empirisch nicht belegt. Auch die Wahrnehmungen des IQWIG zur Hintergrundtherapie der in die Apheresestudie eingeschlossenen Patienten gehen zumindest an der Behandlungswirklichkeit in Deutschland vorbei. Denn die Behandlungsindikation wird hierzulande durch Apherese-Kommissionen geprüft, die die Ausschöpfung alternativer und kostengünstigerer Maßnahmen sicherstellen. Im Einklang mit der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert	a1.1) 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: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. a1.2) 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: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015) halten wir - in guter Übereinstimmung mit der inzwischen auch durch die Kommissionen geübten Praxis - die Einleitung einer LDL-Apherese-Behandlung ohne vorherige, „grundsätzlich über zwölf Monate dokumentierte“ Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer weder für genehmigungsfähig noch für *lege artis*: *„LDL-Apheresen … können nur durchgeführt werden bei Patienten mit … schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“* Eine gut begründbare Ausnahme ist die homozygote familiäre Hypercholesterinämie, bei der die LDL-Apherese begonnen werden kann, ohne dass zuvor andere Behandlungen versucht wurden („Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015).	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.6. Fazit Zusatznutzen Wir schließen uns der Nutzenbewertung von Evolocumab durch das IQWIG nicht an. Eine klinische Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte ist für beide am Markt befindliche PCSK9-Antikörper zweifelsfrei nachgewiesen. Die Behandlung mit Evolocumab in Kombination mit einer Standardtherapie senkt die kardiovaskuläre Ereignisrate auf dem Hintergrund einer optimierten Behandlung mit oralen Lipidsenkern nicht nur signifikant, sondern in klinisch bedeutsamem Ausmaß ab. Der offensichtliche Zusatznutzen hätte vom IQWIG im Rahmen des Prüfauftrags erkannt und festgestellt werden müssen. **2.7. Zielpopulation** Wir stimmen mit dem IQWIG darin überein, dass die Abschätzung der Zielpopulation für Deutschland aufgrund unvollständiger Daten zu Prävalenzraten und Versorgungslage mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist. Als Zielpopulation zu Fragestellung 1 könnten nach der Zulassung und Fachinformation Evolocumab Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-Cholesterin-Ziele nicht erreichen oder die eine Statinintoleranz oder -kontraindikation aufweisenm, in Frage kommen. Wir sind der Auffassung, dass die Zielpopulation auf Patienten einzugrenzen ist, die	<u>zur den Patientenzahlen</u> Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Herleitungen zu den Patientenzahlen im Dossier sind als Überschätzung zu bewerten. Insbesondere ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Selektion der Zielgruppe für die Patientenpopulation a1) nicht in allen Schritten nachvollziehbar.

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
c) an einer homozygoten oder heterozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie leiden und deren LDL-Cholesterin nach Ausschöpfung der konventionellen oralen Lipidsenker nicht unter den individuellen Zielwert abgesenkt wurde. d) die an Atherosklerose-bedingten Herz- und Gefäßerkrankungen leiden und nach Ausschöpfung anderer Therapiemöglichkeiten ihren individuellen Zielwert nicht erreichen. **2.7.1. Familiäre Hypercholesterinämie** Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (definiert von Klose und Kollegen[16]) ohne kardiovaskuläres Ereignis ist das Therapieziel ein LDL-Cholesterin von 100 mg/dl (1.8 mmol/l). PCSK9-Antikörper sollten nach unserer aktuellen Expertenmeinung bei einem LDL-Cholesterin von 160 mg/dl und höher in Betracht gezogen werden. Die Prävalenzrate der familiären Hypercholesterinämie in Deutschland beträgt etwa 1:300, es leben also in Deutschland damit etwa 270.000 Betroffene[17]. Nach unseren (noch unveröffentlichten) empirischen Erhebungen leidet etwa die Hälfte der Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie in Deutschland bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung[18]. Für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie noch ohne kardiovaskuläre Erkrankungen definieren ESC und EAS ein Therapieziel von LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl (2.6 mmol/l), für	Unklar ist beispielsweise die Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe sowie die Bestimmung der Statindosierung. In die Analyse zu den Patientenzahlen wurden auch Patienten mit niedrigeren Statin-Dosierungen sowie einer Therapie mit weiteren Statine berücksichtigt werden, das der pharmazeutische Unternehmer Statindosierungen mit Äquivalenten LDL-C-Senkungspotentialen in die Auswertungen mit einbezieht. So geht der Unternehmer beispielsweise davon aus, dass Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 80 mg/dl und einer Therapie mit 40 mg Simvastatin auch bei einer Maximierung der Dosis nicht einen LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl erreichen und somit für Evolocumab infrage kommen würde. Auch wenn die tolerierten Statindosen unter den maximal zugelassenen Dosierungen liegen können, sind diese Annahmen doch mit starken Unsicherheiten hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer individuellen Zielwerterreichung behaftet. Aufgrund der genannten Unsicherheiten und der fehlenden Begründung, dass sich im Vergleich zum Beschluss vom 9. März 2016 die Datengrundlage zur Herleitung der Patientenzahlen in einer Art geändert hat, dass die Patientenzahlen in einem relevanten Ausmaß angepasst werden müssen, werden für den vorliegenden Beschluss dieselben Patientenzahlen, wie dem Beschluss vom 9. März 2016 zu Grunde gelegt. Die Patientenzahlen für die Gruppe a3) erscheinen jedoch unterschätzt. Die Anzahl der Patienten, die tatsächlich eine LDL-

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ein Ziel unter 70 mg/dl (1.9 mmol/l). Simulationen auf der Grundlage der empirischen Verteilung des LDL-Cholesterins bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in Deutschland ergeben, dass diese Ziele nur dann erreicht werden, wenn 24 Prozent der FH-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und 20 Prozent der FH Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung mit einem PCSK9-Hemmer behandelt werden. Damit beträgt die Zahl der FH-Patienten, die einen PCSK9-Hemmer benötigen in Deutschland etwa 32.400 plus 27.000 Patienten, also 59.400 Patienten. In Deutschland leben etwa 72 Millionen GKV- und 9 Millionen PKV-Versicherte. Von den 59.400 Patienten sind schätzungsweise 52.800 gesetzlich versichert. **2.7.2 Patienten mit Atherosklerose-bedingten Herz-und Gefäßerkrankungen** In Deutschland leben etwa 5.8 Millionen Männer und Frauen mit koronarer Herzkrankheit,[19,20] Patienten mit Zustand nach Schlaganfall nicht eingerechnet. Hiervon haben etwa 135.000 eine familiäre Hypercholesterinämie, es verbleiben etwas weniger als 5.7 Millionen Patienten. Eine kürzlich veröffentlichte Simulationsrechnung auf der Grundlage von einer Million Datensätzen aus den Vereinigten Staaten ergab, dass nach Maximierung der Statintherapie und Hinzunahme von Ezetimib 14 Prozent der Patienten mit Atherosklerose-bedingten Gefäßerkrankungen einen PCSK9-Hemmer benötigten, um einen Zielwert von LDL-C < 70 mg/dl (1.8 mmol/l) zu unterschreiten[14]. Dies	Apheresebehandlung erhalten, kann als Untergrenze für die Patientengruppe a3) herangezogen werden. Da jedoch nicht auszuschließen ist, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die für eine LDL-Apheresebehandlung infrage kommen, auch eine erhalten, kann die Obergrenze deutlich höher liegen. Um zu ermitteln, bei welchen Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wäre ggf. eine Betrachtung der Therapie und der LDL-C-Werte über einen bestimmten Zeitraum erforderlich.

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bedeutet, dass etwa 800.000 Patienten mit koronarer Herzerkrankung auf einen PCSK9-Hemmer angewiesen wären, um eine leitliniengerechtes LDL-C zu erreichen. Aufgrund der klinischen Daten deutscher Koronarpatienten lässt sich abschätzen [21], dass 28 Prozent der Koronarpatienten die Einschlusskriterien der FOURIER – Studie, in der der Zusatznutzen von Evolocumab belegt wurde, erfüllen. Würde die Behandlung auf diese Patientengruppe eingegrenzt, ergibt sich eine Population von 224.000 Patienten. Unter den rund 800.000 Personen, für die Behandlung mit einem PCSK9 – Hemmer notwendig sein kann, sind damit etwa 199.000 Personen mit gesetzlicher Krankenversicherung. Der pharmazeutische Unternehmer veranschlagt die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und die Einschlusskriterien der FOURIER – Studie erfüllen, auf 197 269 Personen. Die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers und unsere eigene Schätzung sind damit praktisch deckungsgleich, wobei letztere unabhängig vom der IMS-Disease-Analyzer-Datenbank erfolgte. Aufgrund der so erfolgten Plausibilisierung gibt es keinen Grund für die Annahme, dass die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers die Zielpopulation wesentlich überschätzt. Eine Abschätzung der Zielpopulation zu Fragestellung 3 ist quantitativ	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von untergeordneter der Bedeutung, denn aufgrund der augenfälligen Überlegenheit von Evolocumab gegenüber der LDL-Apherese wird sich die Zahl der Patienten, bei denen nach Ausschöpfung aller medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten (Statine, Ezetimib, PCSK9-Hemmer) eine Apherese-Behandlung indiziert ist, um mindestens zwei Drittel[13], also von etwa 40.000 (Obergrenze plausibler Schätzungen, Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Evolocumab gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 26.01.2016. htt- ps://www.g-ba.de/downloads/91-1031-189/ 2016-01-26_Wortprotokoll_end_Evolocumab[22,23]) auf etwa 13.000 absinken. Im Übrigen weist der Umstand, dass die Zahl der tatsächlich mit LDL-Apherese behandelten Patienten vor Verfügbarkeit von PCSK9-Hemmern geringer ist als die Zahl von Patienten mit Behandlungsindikation nicht auf eine Überschätzung der Behandlungsbedürftigkeit hin, sondern lediglich darauf, dass nicht alle Behandlungsbedürftigen diese Behandlung tatsächlich bekommen haben (Untertherapie). **Literaturverzeichnis** 1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34:154-6. 3. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J 2015. 4. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. Circulation research 2014;114:1022-36. 5. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, et al. The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results, Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome. American College of Cardiology Scientific Sessions March 10, 2018 Orlando 2018. 6. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016;388:2532-61. 7. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017;390:1962-71. 8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013. 9. Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. Lipids in health and disease 2011;10:38. 10. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol 2003;92:152-60. 11. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:3140-8. 12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97. 13. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. Journal of clinical lipidology 2014;8:554-61. 14. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA cardiology 2017;2:959-66.	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series 2007;7:1-101. 16. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Deutsches Arzteblatt international 2014;111:523-9. 17. Schmidt N, Schmidt B, Dressel A, et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. Atherosclerosis 2017;266:24-30. 18. Schmidt N, Grammer T, Gouni-Berthold I, et al. CaRe high - Cascade screening and registry for high cholesterol in Germany. Atherosclerosis Supplements 2017;30:72-6. 19. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56:650-5. 20. Robert Kosch Institut. Gesundheit in Deutschland - Gesundheitsberichterstattug des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis. 2015;Berlin. 21. Winkelmann BR, März W, Boehm BO, et al. Rationale and design of the LURIC study- a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. Pharmacogenomics 2001;2:S1-73.	

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Seniorprofessorin der Charite, Med.Klinik, Arbeitsber. Fettstoffwechsel und Lipidambulanz der Univ. Greifswald (UMG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22. Dippel FW, Parhofer KG, Muller-Bohn T, Gebhardt S, Kostev K. [Analysis of Secondary Data to Determine the Prevalence of Cardiovascular High Risk Patients with Hypercholesterolemia and Refractory Course of Treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2017;142:e34-e41. 23. Ertl J, Parhofer KG, Dippel FW. Lipidapherese zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie in Deutschland. CARDIOVASC 2016;16:51-6.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Evolocumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juli 2018
von 10.00 Uhr bis 12.14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Dr. Fraass
Herr Dr. Grajer
Herr Dr. Hatz
Herr Dr. Michailov

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Amryt Pharma (Amryt):**

Frau Löwe
Herr Volmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharpe & Dohme GmbH (MSD):**

Frau Schmid
Herr Dr. Voss

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis):**

Frau Koch
Frau Wilmer

Angemeldete Teilnehmerder Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi):**

Herr Prof. Dr. Paar
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Dr. Bräutigam
Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmer der **D-A-CH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. (D-A-CH):**

Herr Prof. Dr. Klose
Herr Prof. Dr. Lorkowski
Herr Prof. Dr. März
Herr Prof. Dr. Zirlik

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland
Herr Prof. Dr. Parhofer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Dr. Waldeyer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DSG):**

Herr PD Dr. Schettler

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)** und der **DeutschenSchlaganfall-Gesellschaft e. V. (DSG):**

Herr Prof. Dr. Gerloff

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V (DGFF):**

Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmerin von der **Charité, Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin:**

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Taube
Frau Melchior

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im erneuten Nutzenbewertungsverfahren für Evolocumab, erneute Bewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Wir alle wissen ja noch, in der ersten Bewertung gab es keinen Zusatznutzen in allen Patientengruppen. Gleichwohl haben wir danach einen Verordnungsausschluss beschlossen, der eben die Anwendung von Evolocumab in einer bestimmten sehr kleinen Patientengruppe auch fürderhin möglich gemacht hat. Es waren im Wesentlichen die Apherese-Patienten. Nun haben wir eine neue Studie, die FOURIER-Studie, die eben Anlass für eine erneute Nutzenbewertung gegeben hat.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Juni 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer AMGEN, dann die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, MSD Sharpe & Dohme, Novartis Pharma GmbH, der Verband der Deutschen Nierenzentren, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V., des Weiteren Amryt Pharma, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung –, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga e. V.), die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin sowie D-A-CH - Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., die Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerose-Forschung e. V., Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen hier von der Charité.

Ich muss jetzt wieder leidvoll fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen. Das ist ja heute so ähnlich wie bei einem Fußballspiel, aber wir müssen da durch. Für den pharmazeutischen Unternehmer begrüße ich Herrn Dr. Fraass, Herrn Dr. Grajer, Herrn Dr. Hatz und Herrn Dr. Michailov; sie sind da. Ferner müssten für die AkdÄ Frau Dr. Bräutigam und Herr Dr. Wille da sein – ja –, für D-A-CH Herr Professor Dr. Klose – ja. Herr Professor Dr. Lorkowski fehlt noch. Kommt er noch?

(Zuruf: Er kommt nicht!)

– Er kommt nicht; dann können wir ihn streichen. – Dann begrüße ich Herrn Professor März ebenfalls für D-A-CH – ja. Herr Professor Dr. Zirlik kommt nicht?

(Zuruf: Er kommt nicht!)

– Okay; dann sind die beiden Fehlenden somit auch gestrichen. Herrn Professor Dr. Müller-Wieland habe ich gesehen; ebenfalls für die Deutsche Diabetes Gesellschaft ist Herr Professor Dr. Parhofer anwesend. Ich begrüße weiter Herrn Dr. Waldeyer für die DGK – ja –, Herrn Privatdozent Dr. Schettler für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie – ja –, Herrn Professor Dr. Gerloff für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) – ja –, Frau Dr. Vogt für die DGFF – ja –, dann Frau Schmid und Herr Dr. Voss für MSD – ja –, Frau Koch und Frau Wilmer für Novartis – ja –, Frau Professor Steinhagen-Thiessen – ja –, dann Herrn Professor Dr. Paar sowie Herrn Volz von Sanofi – jawohl – sowie Frau Taube und Frau Melchior für den

vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Damit haben wir sie alle. Dann herzlich willkommen!

Geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen.

Wie gesagt, Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG. Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend dazu Stellung zu nehmen. Für uns ist heute – ich hatte es einleitend schon gesagt – relativ wichtig, ob und inwieweit die FOURIER-Studie insoweit relevant ist, als die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie möglicherweise hier umgesetzt worden ist. Die Frage, die sich anschließt, lautet: Inwieweit entspricht die in der FOURIER-Studie eingesetzte Therapie der klinischen Praxis? Dann ist wichtig: Wie sind die regionalen Unterschiede zwischen Europa und Nordamerika zu erklären? Letzter Punkt unter den für mich jetzt jedenfalls wichtigen Punkten: Welche Schlussfolgerungen lassen sich aus der APHERESE-Studie ableiten? Das ist, glaube ich, so der Komplex, über den wir uns schwerpunktmäßig unterhalten sollten.

Zunächst gebe ich aber AMGEN die Möglichkeit, einleitend Stellung zu nehmen. Wer möchte das machen? – Herr Grajer, bitte schön.

Herr Dr. Grajer (AMGEN): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken, und die Gelegenheit, während dieser Anhörung die wesentlichen offenen Punkte dieses Verfahrens mit den Anwesenden diskutieren zu dürfen. Wir werden auch sehr gerne auf Ihre Punkte zurückkommen, die Sie, Herr Professor Hecken, gerade angesprochen haben.

Ich darf Ihnen ganz kurz meine Mitstreiter hier vorstellen. Neben mir sitzt Herr Dr. Maximilian Hatz, Manager Gesundheitsökonomie, daneben Herr Dr. Galin Michailov, Arzt und Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie, und daneben Herr Dr. Uwe Fraass, Internist und Abteilungsleiter Kardiologie/ Nephrologie und langjährig mit dem gesamten Studienprogramm FOURIER und den anderen Studien befasst. Mein Name ist Karl-Heinz Grajer; ich bin Mitglied der Geschäftsführung. – Ich bitte nun Herrn Dr. Fraass, mit unserem Eingangsstatement zu starten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Fraass, bitte schön.

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Erteilung des Wortes und möchten auf die besagten zentralen Punkte eingehen.

Mit dem Abschluss und der Auswertung der FOURIER-Studie wurde in der Kardiologie ein wesentlicher und lang erwarteter Meilenstein erreicht. Nach nunmehr länger als zwei Dekaden liegen nunmehr substanzielle Endpunktergebnisse zu einer Substanz vor, deren lipidsenkender Effekt zusätzlich zu Statinen die Größenordnung der Lipidsenkung durch Statine sogar übertrifft, was bislang trotz intensiver Bemühungen noch nicht erreicht werden konnte. Das stellt eine grundsätzlich neue Dimension in der lipidsenkenden Therapie und auch in der Eventreduktion dar. Nur gut zwei Jahre nach der Erstbewertung Evolocumabs im initialen AMNOG-Verfahren können wir also heute einerseits Effekte der Substanz auf patientenrelevante Endpunkte auf Basis der FOURIER-Studie mit mehr als 27.500 eingeschlossenen Patienten und andererseits einen randomisierten Vergleich gegenüber Lipidapherese diskutieren. Gegenstand des ersten Verfahrens waren die

eindrücklichen Effekte auf LDL-C aus dem PROFICIO-Programm, was als Surrogatparameter angesehen wurde. Es ist bemerkenswert, dass nur 14 Jahre nach der Erstbeschreibung des Pathways und seiner zentralen Rolle im Lipidstoffwechsel eine der größten jemals in der Kardiologie durchgeführten Studien, eben FOURIER, diese eindrucksvollen Endpunktdaten berichtet hat.

Die seit 2016 geltende Versorgungseinschränkung für PCSK9-Inhibitoren ist eine Übergangsregulierung mit Augenmaß, die bei seinerzeit nicht zugesprochenem Zusatznutzen in Erwartung der besagten Outcome-Daten Kontinuität in die Versorgung der Höchstrisikopatienten gebracht hat. Diese Outcome-Daten liegen nunmehr vor. Der primäre und der sekundäre Hauptendpunkt der Studie wurden erreicht. Die Ergebnisse belegen zweifelsfrei, dass ein Absenken des LDL-C in Bereiche, die vor Einführung dieser Substanzklasse für nahezu keinen Patienten erreichbar war, nun mit einem patientenrelevanten Nutzen im Sinne der Reduktion von Myokardinfarkten – das sind minus 27 Prozent –, von Schlaganfällen – das sind minus 21 Prozent – sowie koronaren Revaskularisierungen – minus 22 Prozent – einhergeht; und dies ohne jedwedes neue Sicherheitssignal.

Die genannten Endpunkte stellen das dar, worauf es derzeit und in der Zukunft in der Versorgung von Patienten mit kardiovaskulärem Höchstrisiko entscheidend ankommt, nämlich weitere Events zu vermeiden. Eine weitere Outcome-Studie mit einem anderen PCSK9-Inhibitor zeigte ebenfalls in einer komplementären Patientengruppe, post-ACS, eine günstige Konstellation, vergleichbar mit der dieser Studie. Damit liegt jetzt Outcome-Evidenz zu dieser Wirkstoffklasse von mehr als 46.000 Patienten vor. FOURIER hat somit das evidenzgefestigte Paradigma der LDL-Senkung durch Statine, das nach Studienpatientenzahl bestuntersuchte Prinzip der evidenzbasierten Medizin, fortgeschrieben und angesichts der vorgelegten Daten bewiesen, dass keine LDL-C-Untergrenze für den Nutzen dieser Absenkung existiert. Dies ist eine Erkenntnis mit enormer Tragweite für die chronische Erkrankung Arteriosklerose, die trotz erheblicher Fortschritte in den letzten 30 Jahren und trotz vielfältiger Therapieansätze nach wie vor mit erheblicher Morbidität einhergeht. Da heute immer mehr kardiovaskuläre Ereignisse überlebt werden können, kommt dieser Morbidität durch Sekundärereignisse eine immer größere Bedeutung zu. Deren Minderung, was wir erreichten, ist von direkter Versorgungsrelevanz.

Diese wichtige Beobachtung steht auch im Einklang mit den Ergebnissen der GLAGOV-Studie, die zeigte, dass das intrakoronare Plaquevolumen als biologisches Korrelat dieses Effektes stabilisiert, wenn nicht gar reduziert werden kann. Es ist auch in hohem Maße patientenrelevant, dass dieses Therapieprinzip, wie in der APHERESE-Studie nachgewiesen wurde, dazu gereichen kann, dass Patienten ohne dieses ressourcenintensive Verfahren auskommen können. Angesichts dieser umfassenden und in sich konsistenten Evidenz stehen diese günstigen Effekte auf patientenrelevante Endpunkte für Evolocumab und die Klasse der PCSK9-Inhibitoren vollkommen außer Zweifel.

Umso bedauerlicher und unverständlicher ist es, dass das IQWiG dennoch keinen Zusatznutzen anerkennt und dies ausschließlich formal begründet. Wir möchten im Folgenden einige Positionen ausführen, die die Zuerkennung eines Zusatznutzens begründen.

Zum Ersten: Das vorgelegte Dossier entsprach den Vorgaben des G-BA bezüglich Hintergrundtherapie und zVT und ist damit bewertbar. Das IQWiG nennt vor allem zwei Argumente für die Nichtbewertung, erstens die nicht maximierte LDL-Hintergrundtherapie und

zweitens die falsche Umsetzung der festgelegten zVT. Wir möchten betonen, dass Design und Regelungen hinsichtlich Vergleichsarm und Vortherapie gemäß allen gebotenen methodischen Standards und Prämissen in der Versorgung ausgerichtet waren. Zwar enthalten die Fachinformationen der potentesten Statine, also Rosuvastatin und Atorvastatin, Angaben zur Maximaldosierung. Diese sind allerdings für die überwiegende Mehrheit der Patienten aus Gründen der Tolerierbarkeit praktisch nicht erreichbar und können auch in einigen Fällen nicht langfristig durchgehalten werden.

Der weitaus überwiegende Teil der Patienten erhielt in FOURIER eine Hochdosis-Statin-Therapie gemäß den Kriterien der Fachgesellschaften. Zudem konnten wir den Beweis bestärkend in Subgruppenanalysen zeigen, dass die Statindosierung keine Auswirkung auf den beobachteten Therapieeffekt gehabt hat. Letztlich verdeutlichen auch die erheblichen Unterschiede zwischen den erreichten Dosen in der Versorgungsrealität und dem, was in der Studie vorlag, dass in letzterer, nämlich in der FOURIER-Studie, tatsächlich eine Optimierung in Richtung Hochdosis faktisch stattfand. Die FOURIER-Studie erfordert somit diese Kriterien und verfügt über eine weitaus bessere Statintherapie, als in irgendeinem Datenbestand der Routineversorgung anzutreffen ist.

Die weitere Forderung des IQWiG, die zVT hätte eine Titration im Vergleichsarm unter der Studie vorsehen müssen, ist für uns nicht nachvollziehbar. Wie sollte eine Studie bewertet werden, wenn in einem Arm eine Intervention als Zusatztherapie untersucht wird und im Kontrollarm eine stete Anpassung erforderlich ist? Weder operational, beispielsweise durch komplexe Verblindung, noch vom Auswertungsverfahren ist dies hinreichend umsetzbar. Keine einzige Outcome-Studie, deren Ergebnisse zum akzeptierten Beleg der jeweiligen Evidenz führen, hat sich dieser Kriterien bedient.

Zum Zweiten möchten wir anführen, dass die APHERESE-Studie lang genug war und methodisch korrekt konzipiert war, um Apherese-Vermeidung zu belegen. Die Entscheidung, ob die Apherese fortführend indiziert ist, fällt vor allem anhand des erreichten LDL-C, und das war Gegenstand der Untersuchung. Die maximale LDL-C-Reduzierung infolge der Evolocumab-Gabe tritt in wenigen Wochen ein. Wir hatten ein Intervall von zwei bis vier Wochen gewählt; es gibt keine Spätansprecher infolge der Evolocumab-Gabe. Insofern sind vier Wochen, wie wir das ausgewählt haben, in zeitlicher Hinsicht ausreichend angesetzt, um zu entscheiden, ob dieses belastende und teure Verfahren weiterhin erforderlich ist oder nicht.

Zum dritten Punkt: Die vorgelegte Evidenz ist von unmittelbarer Versorgungsrelevanz in Deutschland. Wir haben also jetzt angesichts der FOURIER-Daten im Unterschied zum ersten Verfahren nicht nur die vorher unerreichte LDL-C-Senkung, sondern auch einen Beweis dafür, dass dies mit einer Reduktion von künftigen Ereignissen einhergeht und dass es besagterweise nicht diese Untergrenze des LDL-C für diesen Effekt gibt. Trotz der erwähnten Fortschritte in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen sind wir aber nach wie vor noch mit etwa 1.500 nichttödlichen Infarkten und Schlaganfällen täglich konfrontiert. Wir sprechen hier teils von Zweit- und Drittereignissen. Die Prognose ist nach wie vor schlecht, sehr schlecht. Die Folgen sind auch dramatisch für Patienten und deren Angehörige. Wir zählen hierunter eingeschränkte Lebensqualität, Abhängigkeit, Pflegebedürftigkeit, Sekundärkomplikationen infolge der Ereignisse und auch, nicht zu vernachlässigen, die Angst der Patienten vor Folgeereignissen.

Wenn wir das zusammenfassen, ist es für uns umso ernüchternder, dass viele Patienten in Deutschland trotz intensiver lipidsenkender Therapie die Zielwerte nicht erreichen. Das ist

insbesondere inakzeptabel bei Patientengruppen, wie wir sie ausführlich im Dossier geschildert hatten. Evolocumab ist eine Therapie, die diese Risiken nachweislich schnell und deutlich mindert und dringend gebraucht wird.

Lassen Sie mich bitte ergänzen, dass die EMA im Mai 2018 eine intensive regulatorische Prüfung der FOURIER-Daten abgeschlossen und mit dem Vermerk geschlossen hat, dass der Satz, dass keine Outcome-Daten vorliegen, gestrichen wird, und zudem damit, dass mittels der Therapie nunmehr eine Indikationsstellung zur Minderung des kardiovaskulären Risikos besteht. Aus der Bewertung der EMA sind keine Restzweifel und auch keine Einschränkungen zu entnehmen, die diese Aussage schwächen würden.

Wir stehen also gemeinsam in der Verantwortung, bessere Wege für eine nachhaltige LDL-C-Zielwerterreichung zu finden, sie bei Höchstrisikopatienten anzuwenden und in die Versorgung einzubringen. Im Zuge der erwähnten Erstbewertung Evolocumabs und vor der Installierung der Versorgungseinschränkung war das Eintreten eines positiven Outcome-Beleges in dieser versorgungsnahen Höchstrisikokonstellation gefordert, und es war auch als späteres Erfülllungskriterium für die Gewährung eines Zusatznutzens in Aussicht gestellt worden. Alle diese Komponenten sind nunmehr klar belegt und erfüllt. Wir sind daher – dies sei zusammenfassend gesagt – davon überzeugt, dass dies auf Basis der vorgelegten Evidenz in den Dossiers mit Studien großer interner und externer Validität, der getroffenen zVT und der Konsistenz in der Ergebnislage sowie der vollen Aussagefähigkeit für den deutschen Verordnungskontext gegeben ist. Deswegen postulieren wir einen Zusatznutzen nach den Kriterien des G-BA. – Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, die Diskussion zu eröffnen, und freuen uns auf den weiteren Dialog.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Fraass, Herr Grajer, für diese Einleitung. – Ich würde sofort mit den Fachgesellschaften, mit der AkdÄ, beginnen, weil wir hier schon am ersten Punkt jenseits der Zweckmäßigkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Bewertung der FOURIER-Studie und der APHERESE-Studie unterschiedliche Positionen haben. Die AkdÄ sagt, dass in der FOURIER-Studie zwar die Umsetzung der zVT korrekt sei, die Studie aber in Europa keine Mortalitätsvorteile zeige und zudem als zu kurz eingestuft werde. Die APHERESE-Studie wird ebenfalls als zu kurz angesehen, als dass sich daraus Vorteile ableiten ließen. Die anderen Fachgesellschaften sehen eigentlich die FOURIER-Studie als brauchbar für eine Nutzenbewertung an. Sie sagen auch, dass die Ergebnisse dann in Nordamerika eben auch auf den europäischen Versorgungskontext übertragbar seien, und sagen ebenso, dass die APHERESE-Studie durchaus geeignet sei, um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten.

Wir sollten das einfach mal der Reihe nach durchgehen. Ich würde mit der AkdÄ beginnen wollen – Herr Dr. Wille, ich glaube, Sie haben schon auf den Knopf gedrückt –, und dann gehen wir einfach die Fachgesellschaften durch.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir haben uns zu der zVT relativ ausführlich geäußert und finden eher Probleme in der Gruppenbildung, hinsichtlich derer wir meinen, dass die Gruppen nicht ganz trennscharf sind. Wir halten aber diese zVT, wie sie in der FOURIER-Studie angewandt worden ist, für ausreichend. Wir sind der Meinung, dass diese zielwertgesteuerte, also maximale LDL-Senkung, zum Beispiel mit Hochdosen von Statinen, bisher in ihrer Evidenz nicht ausreichend gesichert ist. Meines Erachtens gibt es eine ganze Reihe auch aktueller Untersuchungen, die zeigen, dass halt eine Hochdosis-Statintherapie gegenüber der

Standarddosis, die eben in den meisten relevanten Studien eingesetzt worden ist, keine relevanten Vorteile bringt. Aber wenn man jetzt von der vorgegebenen zVT ausgeht, so sind wir der Meinung, dass sie wahrscheinlich in der FOURIER-Studie in ausreichendem Maße umgesetzt worden ist.

Wir haben da eher andere Probleme mit den Daten der FOURIER-Studie, insbesondere, was wahrscheinlich auch noch Thema wird, mit den Subgruppen gerade in Europa, die doch mehr als 60 Prozent der Patienten ausgemacht haben, und mit der Divergenz – keine Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität, eher sogar in der Tendenz ein Anstieg in Europa, und eine Reduktion der nichttödlichen Herzinfarkte –, angesichts derer wir uns die Frage stellen: Was sind das eigentlich für Infarkte, wie sind sie genau definiert? Das ist aus der Beschreibung der Endpunktkriterien eigentlich nicht so ganz genau herauslesbar: Sind das periprozedurale Infarkte, die eine andere Bedeutung haben als Infarkte, die unabhängig von Prozeduren, also Revaskularisationen, auftreten? Das geht aus den Daten, zumindest soweit wir sie vorliegen haben, nicht hervor.

Vielleicht erst einmal so viel zur FOURIER-Studie und zur zVT, hinsichtlich derer wir weniger Probleme mit der Umsetzung nach Vorgaben vom G-BA als grundsätzlich mit der Vorgabe haben, wie die zVT in den einzelnen Gruppen formuliert worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Da gehen wir einfach mal der Reihe nach weiter. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, wie ist Ihre Position dazu? – Ja, bitte schön.

Herr PD Dr. Schettler (DGfN): Ich kann mich eigentlich den Ausführungen von Herrn Fraass in den meisten Punkten anschließen. Sicherlich muss man anmerken – das klang auch schon als Kritikpunkt durch –, dass diese Studie insgesamt eventgetriggert war. Das heißt, alle hätten sich gewünscht, dass diese Studie länger gedauert hätte. Es hat sich auch aus der anderen Studie zum Outcome gezeigt, die vor Kurzem in diesem Jahr publiziert bzw. in einem Vortrag dargestellt wurde, dass sich dann, wenn sie sozusagen länger gedauert hätte, die Ereignisse, die Studiendaten deutlich gebessert hätten.

Zu dem Kritikpunkt bezüglich der APHERESE-Studie: Auch da muss man es zweigeteilt sehen. Für mich persönlich ist es so: Man wollte in dieser Studie zeigen, dass hier die Daten ähnlich den APHERESE-Absenkungsraten erreicht werden können, teilweise sogar stabilere Lipid-Daten erreicht werden können, sodass in einem bestimmten Anteil die Patienten sicherlich von diesem sehr teuren extrakorporalen Verfahren abkommen können. Das sind auch die Beobachtungen, die wir einerseits aus dem deutschen Lipidregister sehen. Andererseits haben wir – ich bin auch Mitglied in der Apherese-Kommission in Hannover – auch gesehen, dass die Anzahl der Apherese-Patienten, die nur die reine Indikation bei erhöhten LDL-Konzentrationen bekommen haben, sich durch die Gabe von PCSK9-Hemmern ebenfalls deutlich reduziert hat, sodass hier bei diesen schwerkranken und schwerstkranken Patienten ein zusätzliches therapeutisches Konzept gekommen ist, sodass das von unserer Seite entsprechend als zusätzliches Medikament in der von mir einmal so genannten lipidsenkenden Strategie bei Hochrisikopatienten ein wertvoller Baustein ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann würde ich mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung – weitermachen. – Herr Dr. Waldeyer.

Herr Dr. Waldeyer (DGK): Guten Morgen! Zum einen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Wir sind der Einschätzung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie sogar deutlich besser die Versorgungsrealität darstellt, als wir es bei unseren kardiologischen Patienten sehen, von der Intensität der Statinanwendung deutlich besser als in der Realität, ziemlich deckungsgleich mit der Ezetimib-Anwendung, sodass wir da eigentlich keine sinnvolle Optimierungsmöglichkeit in einer Studie anderweitig gesehen hätten.

Zur Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse: Wenn wir Kardiologen uns äußern sollten, ob das viel oder wenig ist, dann würden wir sagen, es ist das, was in Relation zur erreichten LDL-Senkung zu erwarten war. Insbesondere dann, wenn man es mit der LDL-Reduktion durch Statine vergleicht, ist das genau das zu erwartende Maß. Der Punkt mit der reduzierten Mortalität ist relativierbar, wenn man sich die Studiendauer, wie eben schon erwähnt, und das Studiendesign anschaut. Dass es eventgetrieben war, wird durch die Ergebnisse des weiteren PCSK9-Inhibitors weiter relativiert. Auch da sehen wir in der täglichen Anwendung Statine, zu denen wir eben auch Endpunktreduktionen vorliegen haben, aber in den wenigsten Statin-Studien Mortalitätsreduktion, sodass wir uns dem auch anschließen, die PCSK9-Inhibition mittels monoklonaler Antikörper als einen sinnvollen und wertvollen Zusatzbaustein für gut selektionierte Patienten anzusehen, die entweder dadurch charakterisiert sind, dass sie hohe LDL-Werte oder dass sie ein hohes absolutes Risiko haben, es also in diesem Patientenkollektiv als guten, als zusätzlichen Baustein der Therapie zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann hätte ich Herrn Professor Dr. Gerloff für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und für die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft.

Herr Prof. Dr. Gerloff (DGN und DSG): Ganz herzlichen Dank. – Wir sind ein bisschen ein Kolibri, weil die Neurologen das nach derzeitiger Lage gar nicht verordnen dürfen, sehen uns aber inhaltlich nicht als Kolibri und haben uns entschlossen, deshalb auch Stellung zu nehmen, da wir im Jahr ungefähr 270.000 Patienten mit akutem Schlaganfall in Deutschland versorgen und uns selbstverständlich auch um das Thema Prävention kümmern, sowohl Primär-, aber viel mehr noch Sekundärprävention, und wir das Gefühl hatten, dass diese Patienten – Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls – zu über 20 Prozent auch in FOURIER enthalten waren und uns das Thema anspricht. Wir haben eigentlich zwei Punkte und dann noch einen kleinen Nachsatz.

Punkt eins: Wir sind der Meinung, dass sich durch die PCSK9-Inhibitoren, Evolocumab in diesem Fall, in der sekundären Endpunktanalyse eine 21-prozentige Abnahme von Schlaganfällen von 262 Patienten im Placebo-Arm auf 207 unter Evolocumab als Zusatztherapie zeigt. Das ist ein sehr deutliches und für uns sehr relevantes Ergebnis. Wir sehen auch den großen Vorteil, dass es weder in Richtung Myopathie/Myalgie noch in Richtung Blutungen noch in Richtung kognitive Nebenwirkungen ein ungünstiges Profil gab, im Gegensatz zu dem Thema, das unserer Meinung dazu beiträgt, dass die Adhärenz zu den Statinen doch relativ schlecht ist.

Das bringt mich zum zweiten Punkt: Diese Subgruppe der Daten, die Ebbinghaus-Daten, waren für uns sehr interessant. Das wurden 1.204 Patienten standardisiert neuropsychologisch untersucht. Für uns ist die Information sehr wichtig, dass bei LDL-Werten um 30 keine kognitiven Nebenwirkungen aufgetreten sind, kein signifikantes Signal. Das ist in der Interaktion mit Patienten durchaus relevant, weil man zwischen einem möglicherweise

auftretenden Effekt der Gruppe der Statine von einem physiologischen Effekt der starken LDL-Senkung trennen kann. Wir glauben, dass wir dadurch schon einen günstigen Effekt auf die Adhärenz haben könnten.

Alle uns vorliegenden Studien zeigen ja, dass die Patienten gerade einmal zu allenfalls 40 Prozent mit dem LDL-Cholesterin unter 100 sind, wenn wir diejenigen mit Schlaganfall sehen, und das sind ja meistens Risikopatienten. Das heißt, wenn man das so ein bisschen im Sinne einer Situation wie bei einer Intention-to-treat-Analyse sieht, dann haben wir eben seit vielen Jahren die Intention, die Patienten mit Statinen und Ezetimib gut einzustellen, aber es gelingt uns eben nicht. Ich glaube nicht, dass es nur daran liegt, dass wir als Ärzte dies nicht intensiv genug betreiben; vielmehr liegt es eben auch daran, dass es viel negative Assoziationen mit den Statinen gibt. Damit ist für uns der Nutzen zusätzlich zu den sehr guten Studiendaten und nach unserer Meinung auch zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weil sie der Versorgungsrealität entspricht, eben wichtig. Wir glauben, damit könnten eigentlich insgesamt deutlich mehr Patienten in der Sekundärprävention – das ist eben mehr unser Teil – , aber auch in der Primärprävention vor ischämischen Schlaganfällen geschützt werden. Das halten wir für sehr relevant.

Der Nachsatz ist: Wir verstehen nicht so richtig, warum wir als Neurologen dann von der Verordnung ausgenommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, zum Kolibri oder am Ende? – Zum Kolibri, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, einfach einmal eine Nachfrage zu dem Benefit bei den kognitiven Nebenwirkungen, die Sie eben angesprochen haben. Einfach zum Verständnis: Sie haben hier auf die Ebbinghaus-Studie rekurriert, die ja eine Teilpopulation aus der FOURIER-Studie untersucht hat, und haben jetzt aber – ganz klar ist es für mich noch nicht herausgekommen –eigentlich die bekannten neurokognitiven Störungen unter Statinen mit denen verglichen, die unter Evolocumab auftreten. Sie haben ja auch auf die Adhärenz hingewiesen. Jetzt ist meine Frage – in der FOURIER-Studie wurde ja auch Evolocumab add-on zu Statinen gegeben –, wie man da diesen Benefit herauslesen kann. Zudem wurde die Statindosis am Vergleichs-Arm, was ja auch ein Kritikpunkt des IQWiG war, eigentlich nicht in erheblichem Maße eskaliert. Ob das nun sinnvoll ist oder nicht, dazu will ich jetzt hier nichts sagen. Wie kann man aus dieser EBBINGHAUS-Studie jetzt hierzu etwas ablesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gerloff, bitte.

Herr Prof. Dr. Gerloff (DGN und DSG): Dazu kann ich gerne etwas sagen. – Für uns ist die Situation da eigentlich ganz simpel. Wir haben eine Basis, die in beiden Studien-Armen gleich ist, und da mögen kognitive Nebenwirkungen, bezogen auf Statine, enthalten sein oder eben nicht. Bei dieser großen Anzahl von Patienten sind sie mit hoher Wahrscheinlichkeit gleich verteilt.

Der Punkt ist: Die eigentliche nochmalige Cholesterinsenkung, zum Beispiel von 92 auf 30, führt nicht zu einem signifikanten Signal in erstmals auch standardisierten neuropsychologischen Tests. Das ist der Punkt, den ich für sehr wichtig halte. Die Statinberichte beruhen ja im Wesentlichen auf Fallberichten und der Reversibilität dieser Symptome nach Absetzen, die wir aus der Praxis wohl alle schon mal erlebt haben; aber es

sind keine standardisierten Gruppendaten aus einem randomisierten Trial. Insofern will ich zu den Statinen gar nichts sagen. Die sind eben sozusagen für beide Arme da. Aber für uns ist das Wichtigste, dass diese dramatische Cholesterinsenkung eben nicht per se dazu führt, dass mit dem Hirn etwas passiert, was ja eigentlich auch klar ist, weil der Stoffwechsel getrennt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal eine Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch mal zur Bestätigung: Es ist sozusagen nicht ein Benefit von Evolocumab gegenüber Statinen, sondern – dann habe ich das ein bisschen falsch verstanden – stärkere LDL-Senkung ohne zusätzliche, darüber hinausgehende neurokognitive Probleme? – Gut, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt die Nicht-Kolibris, DDG, Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte gern zu den drei Punkten kurz Stellung nehmen und die Redundanz aus unserer Einschätzung vermeiden, was sich ja in der gemeinsamen Stellungnahme widerspiegelt.

Zum ersten Punkt, inwieweit die Lipidtherapie die klinische Praxis den Alltag widerspiegelt bzw. das in der FOURIER-Studie repräsentativ für die deutschen Verhältnisse ist: Soweit wir dies eruieren konnten, auch aus unserer klinischen Erfahrung und den Daten, die uns zur Verfügung stehen, ist das absolut eindrucksvoll repräsentativ für die lipidsenkende Therapie in diesem Hochrisikokollektiv, wenn wir uns die Versorgungsdaten angucken, sogar eher noch etwas besser. Auch aus Sicht der medizinischen Fachgesellschaft, zumindest der Deutschen Diabetes Gesellschaft, betrachten wir – das ist wichtig – die maximal tolerable Lipidtherapie, die tolerable natürlich deswegen, weil immer mehr die Frage kommt, wie gut sie vertragen wird. Unter diesem Blickwinkel ist aber eine Hochdosistherapie bei Atorvastatin ≥ 40 mg und Rosuvastatin 20 mg absolut das, was wir auch entsprechend anerkennen, und wir geben keine weiteren dezidierten Empfehlungen zur weiteren Eskalation darüber hinaus, wenn man eine weitere Senkung sinnvoll durch eine Kombination erreichen kann.

Vielleicht zur Sinnhaftigkeit, die Dosis zu eskalieren: Wünsche kann man natürlich immer haben, aber rein vom Studiendesign her macht es keinen Sinn. Abgesehen davon will ich, wenn man das in Bezug zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nimmt, einfach nur nochmals daran erinnern, dass Ezetimib vom Gemeinsamen Bundesausschuss keinen Zusatznutzen bekommen hat und in der Versorgungsrealität in Deutschland nur 5 Prozent hat.

Über den wichtigen Punkt, die Apherese, waren wir durchaus gestolpert. Das ist natürlich ein wichtiger Punkt: Reicht die Studie aus, für welche Frage reicht sie aus? Die vier Wochen sind aus unserer Sicht und auch von den Daten her sehr wohl und klug gewählt. Natürlich kann man sagen, wir könnten uns immer Zeit lassen. Aber wenn man sagt, diese Frage kann man schnell und effektiv beantworten, dann ging es ja im Kern nicht um ein Proof of Concept, sondern das Proof of Concept bezog sich durchaus darauf, ob man für das Kollektiv der Patienten Apherese macht, was ja ein nicht so kardiovaskulär vergleichbar evaluiertes Prinzip ist, teurer ist und für den Patienten mehr Aufwand bedeutet. Da halten wir diese bereits nach vier Wochen gewonnenen Daten für absolut relevant und für überzeugend, dass Sie dann, wenn Sie in der Geschwindigkeit eine vergleichbare Senkung bei diesem Kollektiv bekommen, primär natürlich auch, wie wir es im Moment anraten, die Empfehlung zur weiteren LDL-Cholesterinsenkung geben, bevor eine Apherese-Therapie durchgeführt wird. Es entspricht

übrigens auch der Meinung des Verordnungsausschusses, zu sagen, dann ist die PCSK9-Hemmer-Therapie indiziert, jetzt auch durch diese Daten für Evolocumab. Das halten wir aus Patientenperspektive für extrem relevant; denn diese Patienten haben eine Blutwäsche für mehrere Stunden einmal in der Woche; manche machen es zweimal in der Woche, so wie in Amerika. Die Alternative, dies zu lösen, indem man sich alle zwei Wochen einfach selbst eine kurze Injektion setzt, ist aus patientenrelevanter Perspektive aus unserer Sicht eigentlich ein Punkt, den man in der Konsequenz, wenn man das so vorschlägt, bitte auch medizinisch diskutieren muss. Also, aus medizinischer Sicht: hoch erfreut, relevant, vier Wochen, absolut akzeptabel.

Zum kritischen Punkt der regionalen Unterschiede: Lassen Sie mich vielleicht noch einen Punkt zurückgehen. Es geht um das Proof of Concept, das Design dieser Studie, einer der größten kardiovaskulären Outcome-Studien, eventgetrieben; daher sicherlich relativ kurze Zeit. Da muss man das Design ändern. Dazu sind wir grundsätzlich mit der FDA und der EMA in der Diskussion. Aber nun sind die Daten eben so, wie sie sind, und sie sind gepowert – das ist ja das Wichtige – für den ersten primären Endpunkt, also den kardiovaskulären Endpunkt, der primär ist. Vor allem sind sie natürlich auch vom Gesamtkollektiv gepowert, das heißt von der Gesamtzahl. Wenn sie ereignisgetrieben ist, ist dann natürlich die Frage – –Die Studie wird nicht dann abgebrochen, wenn die Daten so sind, wie man sie sich wünscht, sondern wenn die Ereignisse eingetreten sind, und dann werden sie analysiert.

Jetzt haben wir eine signifikante Senkung im kardiovaskulären Risiko im primären Endpunkt. Dieser besteht im Übrigen auch; es gibt keine signifikante Interaktion in der Subgruppe Europäer für den primären Endpunkt. Die Kernfrage aus medizinischer Sicht, die wir natürlich durchaus intensiv auch in der Deutschen Diabetes Gesellschaft diskutiert haben, lautet doch – und ich gehe jetzt nicht auf die methodischen möglichen Verzerrungen usw. von Subgruppenanalysen ein; das kann man ja alles nachlesen –: Reicht der Punkt, der jetzt in der Subgruppenanalyse diskutiert wird – Subgruppen, die alle in die gleiche Richtung gehen –, wobei dennoch natürlich auftaucht, dass es hier beim zweiten Key secondary Endpoint eine positive Interaktion für die Subgruppe in Europa gibt, aus? Das ist die einzige medizinische Frage, die wir uns stellen müssen, über die wir diskutiert haben und die wir im Moment so beantworten, sehr klar: Eine einzelne Subgruppe reicht nicht aus – das ist die medizinische Frage – darüber zu befinden, ob deswegen die gesamte Studie und damit das Medikament nicht in die Versorgungspraxis gehört.

Da widersprechen wir und sagen: Man kann das diskutieren, natürlich werden auch weitere Daten kommen, es geht alles in die Richtung. Die Begründung ergibt sich nicht nur aufgrund des Studiendesigns. Vielmehr stellte sich, wenn man sich entschiede, dass eine Subgruppenanalyse diese Konsequenz hat, dass nämlich die gesamte Primärstudie nicht mehr formal akzeptiert wird und damit natürlich Implikationen für das hat, was wir heute tun, nämlich eine Implikation für die Versorgung, unseres Erachtens auch die Frage der wissenschaftlichen Plausibilität. Bis jetzt gehen alle Therapieprinzipien, die nicht nur das LDL-Cholesterin senken, sondern dies darüber tun, dass der LDL-Rezeptor in der Leber erhöht wird und damit das Cholesterin aus dem Körper entfernt wird, mit einer kardiovaskulären Risikoreduktion einher. Insofern ist dies auch ein Proof of Concept in dieser Studie.

Die einzige Frage ist: Wenn man das mit der Subgruppenanalyse so diskutiert, dass, wie vorgeschlagen, damit die Studie ihren Stellenwert verliert, dann halten wir das weder methodisch noch medizinisch noch wissenschaftlich für adäquat. Insofern haben wir eine klare

Positionierung, dass wir entsprechend mit den anderen Fachgesellschaften einen Zusatznutzen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, hatten Sie dazu eine Frage, zu Herrn Müller-Wieland? – Dann machen wir das. Frau Geier, Sie wollen auch dazu fragen? Dann machen Sie das danach, dann lasse ich die beiden anderen gerade noch kurz, und anschließend machen wir mit Herrn Kaiser weiter. – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage, die sich an alle Kliniker richtet. Sie haben jetzt gesagt, dass im Kontrollarm die deutsche Versorgungsrealität gut abgebildet wurde. Nun gibt die Leitlinie der ESC/ EAS vor, dass bei Hochrisikopatienten eine Senkung des LDL-C auf 70 mg/dl bzw. um 50 Prozent erfolgen soll. Diese Senkung ist ja im Kontroll-Arm nicht erfolgt. Heißt das dann in der Folge, dass auch in der klinischen Praxis diese Leitlinie nicht in dieser Form umgesetzt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich nehme den Punkt gerne auf, weil wir ihn auch manchmal bei den Diabetesverfahren haben. Erstens. Das eine ist das, was wir uns wünschen, das andere das, was die Wirklichkeit ist. Insofern würde ich spontan sagen: Die Versorgungslage in Deutschland ist vielleicht – jetzt muss ich natürlich vorsichtig sein, weil es ein Wortprotokoll gibt – sicherlich nicht besser als das, was Sie im Kontrollarm in der FOURIER-Studie finden; formulieren wir es mal so. Nun kann man sagen, das ist ärgerlich, wir wollen das alles anders haben; aber das ist die Versorgungswirklichkeit, um die es im Moment geht.

Zweitens. Vom Protokoll her ist es ja nicht so, dass diese Leitlinienempfehlungen, die auch international durchaus eine Akzeptanz haben, in FOURIER nicht berücksichtigt worden sind. Vielmehr ist mit dem Ausgangsdesign der Therapie gemeint, was wir eben auch schon in anderen Aspekten besprochen hatten, nämlich, dass alle Patienten vor Placebo und/oder Antikörpertherapie eine maximal tolerable lipidsenkende Therapie hatten. Die Einstellung dieser Patienten bei diesem kardiovaskulären Risikoprofil weltweit entspricht eigentlich den Leitlinien, die wir haben. Das heißt, hier ist bereits die Leitlinientherapie berücksichtigt. Deswegen gibt es ja auch die Akzeptanz, dass der Zielwert nicht erreicht worden ist, und deswegen ist es ja auch möglich, eine solche Studie durch eine Ethikkommission zu bringen, weil sie bisher nicht das erreicht hat, was wir empfehlen, und dann allerdings vom Design her zu sagen, der Placeboarm wird jetzt geklemmt, und es wird gefragt, welchen zusätzlichen Effekt eine Antikörpertherapie hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Wortmeldungen? – Ja, bitte schön. D-A-CH.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Ich möchte auf folgende Frage eingehen: Wie ist denn wirklich die Versorgungsrealität? Wirklich aktuelle Daten haben wir nicht; aber Daten aus 2013 – das ist das aktuellste, was wir kennen – zeigen, dass der Anteil derjenigen Patienten, die nach EAS in die Kategorie „sehr hohes Risiko“ fallen würden, also Diabetes, pAVK, ACS, stabile KHK, die mit Statinen behandelt werden, zwischen 20 und 60 Prozent liegt. Indikation hat man praktisch bei allen, und der Anteil derjenigen, die das Ziel LDL 70 erreichten, liegt über alle Strata hinweg bei etwa 10 Prozent. Das ist die Versorgungsrealität. Was wir jetzt daraus

machen, welche Konsequenzen wir ziehen, ist die andere Frage, aber das zeigt noch einmal eindrücklich, dass das, was in FOURIER in der Hintergrundtherapie passiert ist, weit, weit besser ist als das, was wir in Deutschland zurzeit erreichen. Wenn Sie sich empirische Ereignisraten bei Post-ACS-Patienten in Deutschland anschauen, dann sehen Sie, dass diese Ereignisraten vermutlich aufgrund der Unterversorgung doppelt so hoch sind wie die in der FOURIER-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Steinhagen-Thiessen und Frau Vogt.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen: Ich möchte mich zunächst dem anschließen, was Herr Müller-Wieland und Herr März gesagt haben. Trotzdem möchte ich mir erlauben zu berichten, was leider noch nicht publiziert ist, weil wir erst dabei sind, dass wir in der Ambulanz bei uns – das ist natürlich eine spezielle Situation; das ist nicht Real World, wie in der FOURIER-Studie - gesehen haben. Von diesen derzeit über 700 Patienten mit PCSK9 haben wir 611 ausgewertet. Von diesen 611 Patienten verfolgen wir einen Teil von 268, glaube ich, jetzt schon über ein Jahr kontinuierlich, und da können wir zeigen, dass 90 Prozent nach dem ESC-Score in die Kategorie „very high“ gehören. Nun hängt das natürlich auch damit zusammen – dies ist ein bisschen eine Antwort auf Ihre Frage, Herr Marx –, dass wir eine Spezialambulanz sind, dass wir uns das leisten können: Wir haben ein selegiertes Krankengut, um mal dieses schreckliche Wort zu benutzen. Sie werden uns ja von außen mit der Frage geschickt: Habt ihr noch eine Idee, könnt ihr das verbessern?

Die Patienten, die wir dort haben, gehören zu über 90 oder zu 91 Prozent in die „Very-high“-Gruppe. Ich kann auch sagen: Wenn wir das nach einem Jahr genauer angucken, so haben wir 97 Prozent von ihnen, die in einem Jahr kein Ereignis haben. Wir haben also zwei Patienten, die ein Ereignis in diesem einen Jahr hatten. Ich denke, das sind überaus evidente Ergebnisse, was gerade diesen Zusatznutzen angeht. Ich finde es auch grotesk, dass wir darüber streiten oder dass so etwas überhaupt in Erwägung gezogen wird, dass das hier kein Zusatznutzen hat; denn dieses Medikament ist ja gerade dazu gedacht, es zusätzlich zu geben, wenn wir mit maximalen Dosen von Statin und Ezetrol nicht weiterkommen, nicht dorthin kommen, wohin wir wollen, nämlich unter 70 mg/dl. Deshalb möchte ich hier auch ganz klar sagen: Es hat für mich in der täglichen Arbeit einen ganz eindeutigen Zusatznutzen. Ich würde sogar die Hypothese wagen, dass wir in 10, 20 Prozent zwar die Kardiologen nicht arbeitslos machen, wir aber, so unterstreiche ich, lange nicht mehr so viele KHK-Patienten haben. Das wird nicht mehr das Thema Nummer eins sein, nicht die Diagnose Nummer eins usw.

Kurz noch etwas zur Apherese. Herr Hecken, Sie wollen immer so gerne wissen, wie viel Patienten wir jetzt weniger apherisieren, nachdem es PCSK9 gibt. Das würden wir alle gerne wissen. Aber das können wir nicht aus dem ablesen, was die KVen veröffentlichen; denn wenn heute jemand mit der Frage kommt, ob der Patient apherisiert werden soll, ja oder nein, dann prüfen wir doch als Allererstes, wie das unter PCSK9 ausschaut. Daher kommt es erst gar nicht dazu, dass es einen Antrag an die Apherese-Kommission gibt. Leider ist es so, dass wir diese Frage nicht beantworten können; das ist eine große Dunkelziffer für uns. Ich kann Ihnen aber so aus dem Bauch heraus sagen – das wird Ihnen nichts nützen, aber ich sage es trotzdem –, dass wir ja viele Anfragen in der Ambulanz bekommen, Apherese indiziert, ja/nein?, und dass wir jetzt und hier und heute diese Patienten fast immer mit PCSK9 erfolgreich behandeln können.

Eine Sache, die vorhin nicht erwähnt worden ist, als über Apherese gesprochen wurde, sei noch erwähnt. Wir Ärzte müssen natürlich auch immer Folgendes bedenken: Wenn die Patienten von uns so mit PCSK9 behandelt werden, dann haben sie eine gerade Linie, was ihre LDL-Werte angeht, und nicht ein Up und Down pro Woche, sodass sie dann am Ende der Woche, bevor sie apherisiert werden, wieder auf ihrem Höchstwert sind. Ich glaube, auch jeder Nicht-Mediziner kann nachverfolgen, dass das für diese Leute nun auch nicht gerade gesund ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Steinhagen-Thiessen, für den gewohnt emotionalen Vortrag. Wir sind uns einig: Erstens ist „grotesk“ ist keine evidenzbasierte Kategorie; vielmehr ist es Ihre persönliche Meinung, wenn Sie die Diskussion über den Zusatznutzen als grotesk ansehen. Das zu tun hat uns der Gesetzgeber nun einmal berufen. Zweitens. Dass Sie die Kardiologen arbeitslos machen, nehme ich mal einfach so zur Kenntnis. Drittens. Dass wir die Apherese nicht als Mittel der Wahl und Goldstandard ansehen, mögen Sie daraus ersehen, dass wir den eben bereits erwähnten Verordnungsausschluss mit der Folge bewerkstelligt haben, dass gerade die Apherese-Patienten auch in der Vergangenheit bei nicht belegtem Zusatznutzen in den Genuss dieses Wirkstoffes kamen. Das war ja gerade die Ratio.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen: Ja, ich weiß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, vor diesem Hintergrund bin ich jetzt ausnahmsweise von dieser Äußerung mal relativ wenig betroffen. – Jetzt habe ich noch Frau Vogt, dann Herrn Kaiser, Frau Geier und Frau Müller. – Frau Vogt.

Frau Dr. Vogt (Lipid-Liga DGFF): Für uns ist es so, dass die FOURIER-Studie wie auch die vorangegangene Nichtendpunktstudie ganz klar das Prinzip belegt haben. Ich möchte jetzt nicht alles wiederholen; ich schließe mich den Vorrednern an.

Aber um das ganz kurz noch mal in den Punkten zu sagen: Die Morbiditätssenkung ist so, wie wir sie erwartet haben, und klar gezeigt. Somit ist hoch erfreulich, dass die Studie dann auch im Studiendesign das zeigt, was wir aus der Klinik kennen und daher erwartet haben. Hinsichtlich der zVT schließe ich mich den Vorrednern an: Sie ist leider besser als die Therapie in der Versorgungsrealität. Insofern ist es ein weiteres Plus für die Studie, dass sie trotzdem diese positiven Effekte gezeigt hat.

Auch für die APHERESE-Studie schließe ich mich an. Man kann in sehr kurzer Zeit sowohl mit der Apherese als auch mit dem PCSK9-Inhibitor zeigen, wie signifikant das LDL heruntergeht, wie stabil es heruntergeht, welcher Wert beim LDL-Cholesterin zu erreichen ist; somit hat man mit diesen beiden Prinzipien in ganz kurzer Zeit wirklich belegt, was der Effekt ist. Insofern ist es absolut ausreichend, um das, wonach geschaut werden sollte, was getestet werden sollte, auch zu belegen.

Für uns ist es ebenso wie für die Vorredner so, dass mit Evolocumab, mit den PCSK9-Inhibitoren, jetzt endlich, so können wir sagen, ein weiteres Therapieprinzip, ein weiterer Baustein zur Verfügung steht, um endlich auch zu einer zunehmend individualisierteren Therapie der Patienten zu kommen. Wir haben ja äußerst verschiedene Patienten. Manche vertragen die höchste Dosis Statine und, und, und, da erreicht man die Zielwerte. Es gibt Leute, die vertragen überhaupt keine Statine, es gibt Leute, die vertragen ein bisschen Statin.

Man kann nicht mit einer Dosis, wie sie in Statin-Studien eingesetzt worden ist, alles retten und allen Patienten ausreichend helfen. Das ist nicht die Wirklichkeit. In der Studie hat man immer, egal mit welchem Präparat man arbeitet, ein sehr restringiertes Klientel, und dann muss man das in die Breite bringen. Mit Evolocumab haben wir einen weiteren Baustein, der definitiv auch aus unserer Sicht einen Zusatznutzen bringt, um die Ziele zu erreichen sowie die Morbidität und in der längeren Anwendung dann auch die Mortalität zu senken. Für die Verordnungseinschränkung, die Sie beim letzten Beschluss vorgenommen haben, waren wir extrem dankbar, weil wir jetzt schon sehr, sehr vielen Leuten wirklich helfen konnten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Zwischenmeldungen und Ergänzungen – Herr Dr. Wille von der AkdÄ und Herr Schettler –, und dann machen wir weiter mit Herrn Kaiser, Frau Geier, Frau Müller.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde gern sprechen, wenn die Runde durch ist; ich hatte mich dafür gemeldet. Ich würde das zurückstellen, ja?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann machen wir bei Herrn Schettler weiter.

Herr PD Dr. Schettler (DGfN): Vielleicht nochmals ganz kurz zum Punkt zur Apherese-Therapie. Es ist jetzt nicht – ich sage es einmal etwas salopp – der Ausverkauf der Apherese-Therapie bezüglich LDL-Indikation. Es geht um die isolierte LDL-Indikation, die letztendlich am Ende die maximale lipidsenkende Therapie bedeutet, wenn ich Lipidapherese einsetzen muss. Ich habe als Baustein heutzutage die fettmodifizierte Diät, ich habe die Statine, ich habe Ezetrol, ich habe dann den PCSK9-Hemmer – in diesem Fall wird ja heute über Evolocumab gesprochen –, und am Ende steht in Ausnahmen nach wie vor auch die Lipidprotein-Apherese; das möchte ich in dieser Runde auch gern erwähnen. Dabei reden wir nicht über massive Patientenzahlen, sondern es sind möglicherweise 1.000 oder 1.500 Patienten, die dann davon noch übrig bleiben, die tatsächlich so entsprechend zu therapieren sind.

Wenn man mit der Frage in das breitere Spektrum hineingeht, wie viele Lipidpatienten wir tatsächlich haben, die möglicherweise eine koronare Herzerkrankung erlitten haben und einer extremeren lipidsenkenden Therapie bedürfen – das ist im Übrigen auch bei uns in der Lipidambulanz so –, so ist das ein sehr wichtiges Tool, dem Patienten weiterhin definitiv zu helfen. Das wollte ich noch einmal ergänzend zu der Apheresediskussion hineinbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Kaiser, Frau Geier, Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Es sind jetzt natürlich sehr viele Sachen angesprochen worden. Ich will versuchen und werde das wahrscheinlich auch machen, zwischendurch Fragen genau zu formulieren, weil ich immer mal wieder den Hinweis von den Herstellern bekommen habe, weil so viele Sachen aufgeworfen worden seien, wüssten sie jetzt gar nicht mehr, was eigentlich gefragt worden sei. Also, ich versuche dann einmal ganz klar zu fragen.

Vielleicht eine erste Bemerkung. Ich möchte gern mit zwei Zitaten anfangen, einem Zitat aus der heutigen Vorstellung des Herstellers und einem Zitat aus dem Dossier 2015. Zu dem aus der heutigen Vorstellung: Sie haben von einem formalen Ausschluss gesprochen. – Das ist nicht richtig; ein formaler Ausschluss wäre es, wenn Sie vergessen hätten, den Studienbericht einzureichen. Das haben Sie glücklicherweise nicht gemacht, Sie haben ja formal alle Daten

eingereicht. Vielmehr ist dies natürlich eine inhaltliche Bewertung, und die inhaltliche Bewertung führt eben zu der Schlussfolgerung.

Das zweite Zitat, das ich Ihnen nennen möchte und das eigentlich ganz gut die Problematik und auch die Widersprüche zusammenfasst, die Sie selbst innerhalb Ihrer Bewertung haben, stammt aus dem Modul 4 Ihres Dossiers aus 2015, wo es genau um die gleiche Anwendung ging, nämlich Patienten, die mit der maximal tolerierten Statindosis – das ist ja die Zulassungsvoraussetzung auch für Evolocumab – dann eben ihre Zielwerte nicht erreichen und für die deswegen Evolocumab eine Therapieoption darstellt. Auch damals hatte der G-BA als Vergleichstherapie eine individuelle Maximierung der lipidsenkenden Therapie eben über die Statine hinaus bestimmt.

Sie haben in Ihrem Dossier geschrieben: Wir haben da eine Studie durchgeführt, die ganz viele Arme hatte und die gar nicht so weit von der FOURIER-Studie und deren Möglichkeiten weg war, nur dies eben nicht in zwei Armen, sondern in ganz vielen verschiedenen Studien-Armen hatte, nämlich die LAPLACE-2-Studie. Zu dieser haben Sie gesagt, es würden lediglich die Charakteristika der für dieses Dossier relevanten Arme – jetzt kommt es –, das heißt, der direkte Vergleich zwischen Evolocumab und Ezetimib in Kombination mit einer maximal möglichen Statindosis, hier Atovarstatin 80 mg, ausgeführt. Sie hatten in dieser LAPLACE-Studie alle anderen Atovarstatindosen ebenfalls, Sie hatten auch die Konstellation ohne eine Ezetimib-Zusatztherapie in der Vergleichsgruppe. Das haben Sie als irrelevant betrachtet; nachvollziehbarerweise, aufgrund a) der Zulassungsvoraussetzung und aufgrund b) der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vielleicht Folgendes, um mit einem Missverständnis aufzuräumen: Unsere Aussage in der Dossierbewertung, die von Ihnen einmal richtig und einmal falsch zitiert worden ist, lautet nicht, dass eine Statindosis von Atovarstatin 20 mg oder 40 mg grundsätzlich nicht eine maximal tolerierte Dosis für das Individuum ist. Die Frage ist nur, ob das in dieser Studie gewährleistet worden ist, und daran gibt es eben begründete Zweifel. Warum gibt es begründete Zweifel? Weil es Patienten gibt, deren Größenordnung wir nicht kennen, was wir erwähnt haben, worauf Sie aber leider in Ihrer Stellungnahme nicht eingegangen sind, die auf einer niedrigen Atorvastatindosis von 20 mg stehengeblieben sind, weil festgestellt wurde, dass sie ihre individuellen Zielwerte erreicht haben. Das ist eine ganz dezidierte Begründung, die Sie in der FOURIER-Studie für Atorvarstatin 20 mg angegeben haben. Die Schlussfolgerung daraus ist: In diese Studie sind Patienten eingegangen, die ganz explizit an einer niedrigen Dosis stehengeblieben sind, weil sie ihre Zielwerte erreicht haben.

Wenn man jetzt den Brief des Paul-Ehrlich-Instituts nimmt, der ja auf Ihre Anfrage hin geschickt wurde und den Sie auch mit dem Dossier eingereicht haben, so sagt der Vorsitzende des Paul-Ehrlich-Instituts darin ganz klar: Stellen Statine noch irgendeine Therapieoption dar, dann ist Evolocumab nicht zugelassen, dann befinden wir uns eben in der Situation, dass hier ein unbekannter Anteil der Patienten in der Evolocumab-Studie gar nicht zugelassen ist, und zwar deswegen, weil zum Teil nachweislich – denn das ist ein Kriterium – nicht die maximal tolerierte Statindosis gewählt wurde und zum Teil unklar ist, ob die maximal tolerierte Statindosis gewählt wurde. Wir haben also ein Kontinuum. Bei 80 mg können wir ganz sicher davon ausgehen, maximal tolerierte Statindosis, 40 mg wird in beide Richtungen gehen können, 20 mg ist eher unwahrscheinlich, aber da wird es sicherlich auch Patienten geben können. Letztlich fehlt der Nachweis, und Sie sind eben, wie gesagt, auf das Argument in Ihrer Stellungnahme leider überhaupt nicht eingegangen, dass Sie sogar ganz explizit solche Patienten eingeschlossen hatten.

Jetzt der zweite Punkt hinsichtlich der Vergleichstherapie. Ich habe eben schon erwähnt, Sie haben in dem ersten Dossier – gleiche Situation, gleiche Vergleichstherapie – ganz explizit nur Ezetimib als Vergleichstherapie genommen. Das kann man hinterfragen, weil ja auch nicht unbedingt für 100 Prozent der Patienten Ezetimib dann die relevante Therapie ist. Das Problem, das Sie hier in dieser Studie haben, besteht darin, dass Sie verboten haben, dass an der lipidsenkenden Therapie überhaupt noch irgendetwas gemacht wird. Ich glaube, dass man bei der Feststellung dessen, was denn derzeit in Deutschland in der Versorgung mit Ezetimib passiert, einem Denkfehler unterliegt, wenn gesagt wird, na, das ist ja genau das, was man eigentlich in der FOURIER-Studie sieht. Sie haben zum Beispiel angegeben, dass es bestimmte Richtgrößen für die Verordnung von Ezetimib gibt, und Sie beschreiben sie mit 5 Prozent und sagen, weil in der FOURIER-Studie auch 5 Prozent gegeben worden sind, entspricht das dem sogar – es ist sogar ein bisschen darüber, 5,9 oder so etwas –, und deswegen ist es sogar ein bisschen mehr.

Diese Richtgrößen beziehen sich aber eben auf die Gesamtheit der Patienten mit Hypercholesterinämie, und diese Richtgrößen beziehen sich nicht auf die Untergruppe der Patienten, die mit einer maximal tolerierten Statindosis ihre Zielwerte nicht erreichen. Der Therapiehinweis zu Ezetimib sieht genau für diese Patientengruppe vor, dass es verordnungsfähig ist. Das heißt, sogar der Therapiehinweis stützt eher das Argument, dass man Ezetimib ja als relevante Therapieoption hätte geben müssen, und die Tatsache, dass in der FOURIER-Studie eine etwa 5-Prozent-Verordnung gesehen wird, was den Richtgrößen für die Gesamtgruppe der Patienten mit Hypercholesterinämie entspricht und nicht der Untergruppe der Patienten, für die Evolocumab gemäß Zulassung überhaupt infrage kommt, stützt das Argument, dass hier die falsche Population gemäß Zulassung eingeschlossen worden ist.

Die konkreten Fragen, die zu stellen ich ja eben angekündigt habe, lauten: Welche Gründe für die Nichtsteigerung der Dosis verbergen sich hinter Atorvastatin 20 und 40 mg? Welcher Anteil der Patienten hat ganz explizit keine Steigerung bekommen, weil die individuellen Therapieziele bereits mit der niedrigen Statindosis erreicht worden sind, wie es eine Option in der Studie war? – Das waren die ersten Fragen.

Der zweite Punkt bezieht sich auf die Studie, die Sie aufgrund von Verordnungsdaten durchgeführt haben – sie haben Sie jetzt nachgereicht –, wo Sie auch beschrieben haben, welche Verordnungsanteile für die verschiedenen Statindosen und Ezetimib gesehen wurden. Als Erstes nur als Kommentar: Dann können Sie vielleicht aber auch angeben, warum Sie da einen anderen Grenzwert angesetzt haben, als Sie das im Modul 3 gemacht haben. Im Modul 3 haben Sie einen Grenzwert von 80 mg angesetzt, weil Sie gesagt haben, man könnte ja auch noch eine gewisse Steigerung von 20 auf 40 mg und von 40 auf 80 mg Atorvastatin erreichen, und das ist ungefähr die Grenze, mit der Sie dann auf 70 landen, wenn Sie diese Steigerung haben. Hier setzen Sie jetzt 70 mg an. Das ist die erste Frage.

Aber die viel wichtigere Frage ist: Ich habe Ihre Methodik an dieser Stelle nicht verstanden. Sie nehmen bei Ihrer Auswertung verschiedene Einschlusskriterien. Zum einen beziehen Sie hier groß kardiovaskuläres Risiko ein – das müssen wir nicht weiter kommentieren; da verwenden Sie bestimmte ICD-10-Schlüssel –, und dann sagen Sie: Diese Patienten mussten irgendwann im Untersuchungszeitraum, den Sie mit vier Jahren angegeben haben, mal einen LDL-Wert über 70 gehabt haben. Und dann sagen Sie: Das ist jetzt die Verordnungshäufigkeit.

Mal eine ganz konkrete Frage: Reichte es, wenn die Patienten irgendwann mal einen LDL-Wert von über 70 hatten, aber später unter 70, um in diese Auswertung einzugehen? Sie haben ja gesagt, es musste irgendwann mal ein Wert sein, und das wird dadurch gestützt, dass Sie an anderer Stelle sagen, unabhängig von dem Erreichen der Therapieziele machen Sie jetzt eine Auswertung zu den Verordnungszahlen.

Die nächste Frage, die ich dazu habe: In welchem zeitlichen Zusammenhang steht denn die hier festgestellte Statindosis in Ihrer Auswertung mit dem festgestellten LDL-Wert über 70 mg/dl, steht das überhaupt in irgendeinem zeitlichen Zusammenhang? Also, wann war der Auswertungszeitpunkt für die Feststellung der Dosis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. Das waren jetzt mehrere Fragen. – Herr Dr. Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Herr Kaiser, Sie haben jetzt tausend Punkte erwähnt und tausend Fragen gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, tausend waren es nicht; es waren drei.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Doch, es waren zumindest ein paar Bemerkungen darunter, auf die ich dann auch gerne eingehen werde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Wir freuen uns darauf.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich möchte einfach mit einer kleinen Bemerkung anfangen. Letzten Endes ging es darum: Wie ist das mit der Statindosierung zu sehen? Es ist mitnichten so, dass man tatsächlich nur die maximal tolerierbare Dosierung beschreiben darf. Das ist das eine; ich denke, da sind wir uns einig.

In der Studie, so haben wir jetzt vielfach gehört, ist die Versorgungsrealität deutlich übertroffen; denn in der Realität bekommen so viele Patienten diese Dosierungen nicht.

(Widerspruch von Herrn Dr. Kaiser)

– Doch, das haben wir ja von allen Fachgesellschaften gehört.

Zusätzlich ist es so: Wir haben jetzt auch in unserer Stellungnahme präsentiert, dass unabhängig von der Statinhintergrunddosierung der Evolocumab-Effekt absolut homogen ist. Das heißt, es gibt überhaupt keine Heterogenität der Effektstärke. Wir diskutieren hier also: Was bringt Evolocumab? Es ist eindeutig nachgewiesen, dass Evolocumab unabhängig von der Statindosierung letzten Endes auch diese Effekte zu erbringen imstande ist. Das heißt, das ist wirklich etwas, was wir hier auf jeden Fall feststellen müssen. Deswegen haben wir natürlich auch noch einmal das Argument gebracht, dass das, was Sie jetzt gerade zitieren, rein formal ist; denn davon hängt der Evolocumab-Effekt nicht ab.

Die Anmerkungen zur Vergleichstherapie haben wir auch gehört, und Sie wissen ja, dass die Studie 2013 designt wurde. Zu dem Zeitpunkt gab es eigentlich für keine lipidsenkende Therapie außer den Statinen überhaupt Evidenz, dass sie wirklich bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte etwas bringen. Das heißt, zu dem Zeitpunkt, als die Studie designt worden ist – dies hatten wir auch in der Stellungnahme dargestellt –, hätte man eigentlich gar keine weiteren Therapien einsetzen müssen, weil diese ja auch letzten Endes keinen Beleg dafür hatten, dass sie etwas bringen würden. Das Ziel dieser Studie war es tatsächlich, zu zeigen –

das ist eine ganz wichtige wissenschaftliche Fragestellung –, dass auch über die etablierten Zielwerte hinaus eine Senkung immer noch etwas bringt.

Vergessen Sie also den wichtigen Stellenwert dieser Studie nicht. Es ist nämlich genau die Diskussion gewesen: Was bringt eigentlich eine LDL-C-Senkung auf Werte von 30 mg/dl? Diese Frage ist jetzt natürlich mit der geballten Evidenz beantwortet. Das war die Zielsetzung. Da geht es letzten Endes gar nicht mehr darum, ob der Patient unter 70 eingestellt werden soll oder nicht. Etwas, was Sie auch in Ihrer Bewertung gemacht haben, ist die Aussage, es wäre ja auch eine Verdoppelung der Statindosierung möglich gewesen. Eine Verdoppelung der Statindosierung, ganz klar belegt, bringt nur 4 bis 6 Prozent on top LDL-C-Senkung. Sie wissen selber, dass das eigentlich keine relevante LDL-C-Senkung darstellt. Also, all das sind Gründe und Argumente, die wir im Prinzip so nicht nachvollziehen können und entsprechend auch in der Stellungnahme adressiert haben.

Bezüglich der Quantifizierung sind wir tatsächlich äußerst konservativ vorgegangen; das hatten Sie angemerkt. Wir haben uns tatsächlich den letzten LDL-C-Wert in diesem Zeitraum angeschaut und natürlich auch darauf geachtet, welche Therapien gegeben wurden und welche Senkung unter diesen Therapien erreicht worden ist. Dennoch haben wir, weil wir sehr konservativ vorgegangen sind, diesen Wert von 80 eingebaut, um letzten Endes dann auch eine Maximierung einer – – Wir haben letzten Endes die häufigste Dosierung, die in Deutschland gegeben wird, Simvastatin 40 mg, in unserer Berechnung für die Population eingeschlossen. Das ist auch etwas, was gemacht werden muss, um die Versorgungsrealität abzubilden. Genau für diesen Fall und auch, um dieser Kritik zu entgehen, haben wir trotzdem diese zwei Schritte erlaubt und haben die Grenze von 80 eingezogen, weil mit einer sozusagen zweimaligen Verdoppelung der Statindosierung der Zielwert von 70 nicht erreicht worden wäre. Das ist ein konservatives Vorgehen. Hätten wir das nicht gemacht, hätten wir noch eine größere Zahl ausgewiesen. – So viel dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben leider keine einzige der drei Fragen beantwortet. Es ist ja schön, dass Sie hier fünf Minuten etwas Anderes gesagt haben oder das wiederholt haben, was in der Stellungnahme steht. Aber ich komme einfach noch einmal auf die drei Fragen.

Erste Frage. Atorvastatin, 20-mg-Stratum und 40-mg-Stratum. Was sind die individuellen Gründe zu welchem Anteil dafür gewesen, dass es keine Atorvastatin 80 mg oder bei 20, 40 oder 80 war? Detailfrage dazu: Als einen konkreten Grund haben Sie in der Studie genannt, dass nach Vereinbarung zwischen Arzt und Patient der individuelle Zielwert bereits mit einer niedrigen Dosis erreicht war. Diese Patienten entsprechen gemäß dem Schreiben, das Sie vom PEI angefordert haben, nicht der Zulassung. Also Frage: Was sind die Gründe? Und noch mal, Detailfrage dazu: Was ist mit diesem besonderen Grund? Das war die erste Frage.

Die zweite Frage, die ich zu dem EMS-Daten gestellt habe, war: Warum sind Sie jetzt von den 80 mg auf die 70 mg gegangen? Ich kann ja nachvollziehen, was Sie zu dem Dossier gesagt haben. Nur haben Sie jetzt in Ihrer Stellungnahme eine andere Methodik angewandt. Das war meine konkrete Frage; sie haben Sie nicht beantwortet, sondern Sie haben die Methodik aus dem ersten Dossier bzw. aus dem Dossier erklärt, aber nicht aus der Stellungnahme.

Die dritte Frage, die ich gestellt habe, lautete: In welchem zeitlichen Zusammenhang stehen die Auswertungen, die Sie jetzt in der Stellungnahme geliefert haben, also LDL-C-Wert, zu welchem Zeitpunkt, musste nur einmal einer kleiner 70 sein, in welchem zeitlichen

Zusammenhang steht das mit der festgestellten Statindosis? Das sind eigentlich drei einfache Fragen.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Die letzte Frage hatte ich beantwortet, indem ich sagte, es ist der letzte LDL-C-Wert in diesem Zeitraum, und zwar unter der Statindosierung, die als Letztes gegeben wurde. Also, das ist eine klar beantwortete Frage. Das hatte ich auch vorhin schon dargestellt.

Zu Ihren zwei weiteren Fragen: Es gab tatsächlich die Möglichkeit, dass der Arzt mit dem Patienten auch eine niedrigere Statindosierung vereinbart; ja, das ist richtig. Das liegt auch an der Tatsache, dass wir hier eine Outcome-Studie geplant hatten, die ja sicherstellen sollte, dass die Statindosierung, die gewählt wird, auch über vier Jahre durchgehalten wird. Das ist mitnichten bei den Patienten so immer der Fall, insbesondere nicht, wenn sozusagen höhere Dosierungen verabreicht werden. Das ist einer der Gründe gewesen, aber das ist nur einer dieser Gründe.

Ein zweiter Grund war auch, dass natürlich viele dieser Patienten eine partielle Statinintoleranz haben und dementsprechend auch nicht hochdosiert werden konnten. Zusätzlich gab es Patienten – so etwas muss man im Rahmen solcher Studien immer einräumen –, die diese Hochtitration ablehnten. Weiterhin gab es Bedenken seitens der Ärzte, überhaupt zu eskalieren. Diese wurden auch dokumentiert. Zudem existieren im Rahmen einer internationalen Studie auch Gründe wie zum Beispiel der, dass die Dosis nicht zugelassen war. Es gab auch sonstige Gründe. Das heißt, es gibt sehr viele Gründe, wieso letzten Endes ein ganz kleiner Anteil an Patienten nicht zum Beispiel weiter auftitriert wurde. – – Wir sprechen jetzt hier über die Dosierung Atorva 20 und nicht über Atorva 40, denn ich denke, auch die Fachgesellschaften würden mir zustimmen, dass die Atorva-40-Dosierung eigentlich schon eine maximale Dosierung darstellt. Dennoch möchte ich noch auf den Punkt eingehen: Wie gesagt, vergessen Sie nicht, dass der Evolocumab-Effekt bei allen Statindosierungen gleich ist, und vergessen Sie nicht, dass jede Verdoppelung der Statindosis nur 4 bis 6 Prozent LDL-C-Senkung on top bringt.

Jetzt ist mir die nächste Frage entfallen. Welche Frage hatten Sie noch?

Herr Dr. Kaiser: Ich hatte die Frage nach den konkreten Raten zu den Gründen. Natürlich geht das auch über Atorvastatin 40 mg; denn wenn Atorvastatin 80 mg überhaupt keine Option wäre, dann hätten Sie in der FOURIER-Studie nicht den größten Anteil an den drei Strata mit Atorvastatin 80 mg gehabt. Es geht also selbstverständlich um die Gründe für 20 und 40 mg und deren Anteil; denn angenommen, Sie hätten durch einen Therapieversuch von 40 auf 80 mg gesehen, dass es eine Intoleranz von Statinen gibt, dann wäre das natürlich ein sinnvoller und nachvollziehbarer Grund.

Es gibt ja durchaus auch schon andere Verfahren, zum Beispiel Alirocumab. Da gab es eine Auswertung und eine Darlegung der Gründe. Das gibt es, wie gesagt, weder im Dossier noch in Ihren schriftlichen Stellungnahmen. Vielmehr muss man sich natürlich mit den Gründen auseinandersetzen. Es hilft dann auch relativ wenig, wenn Sie jetzt beschreiben, was alles möglich war; denn alles das, was Sie jetzt beschrieben haben, ist teilweise ein Grund, der dazu führt, dass man von einer nicht - zugelassenen Situation ausgeht, und teilweise sind es Gründe, bei denen man schlicht und einfach davon ausgehen muss, dass es dann um einen solchen nicht zugelassenen Einsatz in Bezug auf Europa geht, multinationale Studie hin oder

her: Sie müssen natürlich eine Nutzenbewertung in Europa machen, und Sie selber haben das Schreiben vor ein paar Jahren gefordert und haben die entsprechende Antwort bekommen.

Ehrlich gesagt, verstehe ich auch nicht, warum Sie, wenn Sie in dem ersten Dossier in der Lage waren, entsprechende Gruppenanalysen durchzuführen, hier eigentlich nicht in der Lage waren, solche Analysen durchzuführen, einmal abgesehen davon – dies vielleicht meine letzte Bemerkung dazu, weil Sie immer wieder auf die Subgruppenanalysen gehen –, dass dann, wenn die Vergleichstherapie nicht korrekt umgesetzt worden ist, Ihnen die Subgruppenanalysen und der Nachweis, dass es da keinen Unterschied gibt, auch nichts nützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Das war ja genau das, was ich dargestellt habe. Ich meine, es gibt eben Gründe – Sie haben selber gesagt, die meisten Gründe, die ich jetzt genannt habe, eigentlich fast ausschließlich alle –, die im Prinzip nicht diese nichtzulassungskonforme Anwendung rechtfertigen. Sie sagen das ja. Im Zulassungstext steht übrigens eine maximal tolerierbare Dosierung – darum geht es ja auch nur, genauso ist es –, und das bedeutet nicht eine maximal verfügbare Dosierung. Wir drehen uns im Kreis. Ich hatte Ihnen die Gründe schon genannt. Wie gesagt, für die kleine Gruppe der Atorva-20-Patienten war das ganz klar, das waren ganz wenige: Statinintoleranz hat in 38 Prozent der Fälle vorgelegen, Ablehnung durch den Patienten in 11 Prozent der Fälle, Bedenken des Arztes in 9 Prozent der Fälle, sonstige Gründe 13 Prozent. Das waren tatsächlich ganz nachvollziehbare Gründe, diejenigen, die Sie sozusagen jetzt gerade hier fordern. Das sind Gründe, die letzten Endes im Rahmen einer Zulassungsstudie, so wie sie es jetzt am Ende des Tages auch geworden ist, und einer Outcome-Studie absolut nachvollziehbar sind. Sie haben mitnichten etwas damit zu tun, dass das keine zulassungskonforme Dosierung war.

Übrigens möchte ich einen Punkt noch anführen, wenn Sie dies mir erlauben: Die Studie startete 2013. Zu diesem Zeitpunkt gab es noch keine Zulassung. Die Zulassung erfolgte auf Basis des PROFICIO-Programms, was ein LDL-C-basiertes Programm war. Also, Sie können jetzt nicht sozusagen im Prinzip bei einer Studie, die 2013 designt worden ist, diejenigen Kriterien anlegen, die bei einer späteren Zulassung 2015 letzten Endes dann auch passiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch, das ist bedauerlicherweise so, weil die Zulassung der Maßstab ist, und Herr Kaiser hat es ja relativ eindeutig gesagt. – Herr Kaiser; dann habe ich aber ein paar anderen Meldungen.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht dann nur zu dem letzten Punkt, und dann gehe ich noch einmal kurz auf die Jahreszahl 2013 ein.

(Widerspruch)

– Doch, Herr Hecken hat es ja schon gesagt, und vielleicht fragen Sie einfach mal in Ihrem Firmenkreis herum, auch beim vfa. Wir haben hier sehr viele Beispiele, wo das schlicht und einfach gemacht wird, und ich wäre eigentlich davon ausgegangen, dass Sie dann auch dazu in der Lage gewesen wären, das zu tun. Nichtsdestotrotz muss ich einfach noch einmal einen Hinweis geben: Sie haben das ja für die LAPLACE-Studie gemacht. In Ihrem ersten Dossier haben Sie genau das gemacht, nichts anderes, und zwar sowohl für die Gruppe der

Statinpatienten, also für die Dosis, als auch für die Vergleichstherapie. Sie sind hier in einem ganz deutlichen Widerspruch.

Ganz kurz noch zur Jahreszahl 2013, weil Sie gesagt haben, die Studie sei 2013 geplant worden, Ezetimib, da wusste man ja nichts: Die LAPLACE-Studie haben Sie auch 2013 durchgeführt, und selbstverständlich haben Sie da einen Arm mit 100 Prozent Ezetimib durchgeführt und haben diesen Studienarm auch herangezogen. Ja, selbstverständlich war das eine Therapieoption.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe ergänzend Herrn Fraass für den pharmazeutischen Unternehmer, dann habe ich Herrn Wille, Herrn Professor Zirlik, Herrn Professor Klose und Herrn Professor Müller-Wieland; anschließend geht es weiter mit den Fragen: Frau Geier, Frau Müller und Frau Mostardt vom IQWiG. Aber ich nehme an, Herr Kaiser wird dann noch zwei-, dreimal dazwischenkommen.

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Ich will noch einmal ergänzen. Das Muster an Kriterien, das Herr Michailov zitiert hat, entspricht dem, was wir in der Realität vorfinden, und in der Run-in-Phase, die wenige Wochen dauerte, sozusagen in der Heranführung des Patienten an die Statindosis, was auch eine ärztliche Arbitration ist und darauf abhebt, dass der Patient das über die längere Zeit durchhalten muss, liegt keine Unschärfe des vorhandenen Ergebnisses. Prädiktor ist ja nicht das Statin selbst, sondern der Prädiktor für den Outcome ist die erreichte LDL-C-Senkung und deren Robustheit, und da sind wir, wie mehrfach geäußert wurde, nur sehr wenige Prozentpunkte – – Unsere Analyse hat erbracht, dass keine der Statindosierungen auch nur irgendeinen Unterschied auf den Effektschätzer erbringt. Also haben wir im Prinzip in der Studie Versorgungsnähe und auch das abgebildet, was man erreichen kann. Meines Erachtens kann dann nicht ausgeschlossen werden, dass dadurch Ergebnisse aus Subgruppen gefährdet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Wille, dann Herrn Professor Zirlik, Herrn Klose und Herrn Müller-Wieland. – Bitte schön, Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte mich noch einmal ergänzend zu meinen ersten Ausführungen äußern. Ich hatte ja gesagt, wir hatten überhaupt mit dieser zVT ein bisschen Probleme. Ich höre aber hier, dass ganz überwiegend die Auffassung ist, LDL-Senkung je tiefer desto besser, „The lower the better“. Wenn man wirklich davon ausgeht, dann würden wir von der AkdÄ die Position des IQWiG natürlich voll unterstützen. Das ist tatsächlich auch in unseren Augen in der FOURIER-Studie nicht umgesetzt worden. Ich glaube, da brauche ich keine weiteren Argumente anzuführen. Das steht alles in der Dossierbewertung, und Herr Kaiser hat es wiederholt. Dem würden wir uns voll anschließen.

Wir haben eher Probleme, ob eine zielwertgesteuerte Therapie, also „The lower the better“, wirklich von relevantem Nutzen ist. Es gibt bisher keine Studie, die zum Beispiel eine Mortalitätssenkung, eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität bei Zielwerten unter 100 im Vergleich zu Zielwerten über 100 gezeigt hat. Wenn, geht es da immer nur um Endpunkte, die zum Teil sehr kritisch zu bewerten sind, wobei es halt um Reduktion von kardiovaskulären Revaskularisationen und zum Teil auch um nichttödliche Herzinfarkte geht. Da gibt es einige Studien; aber es gibt auch Metaanalysen, die gezeigt haben, dass eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität durch Ansätze, die eine LDL-Senkung

unter 100 anstreben, überhaupt nicht gezeigt worden ist, auch nicht in der Tendenz. Das waren Ergebnisse, die plus/minus null waren, einige sogar in eine andere Richtung.

Jetzt zum zweiten Punkt: Deshalb verstehe ich auch nicht, dass diese Subgruppenanalysen für Europa aus der FOURIER-Analyse als ein statistischer Irrtum oder wie auch immer heruntergespielt werden. Das sind wirklich Daten, die man aus einigen anderen Studien genauso finden kann wie jetzt mit Evolocumab, wonach die Reduktion von nichttödlichen Herzinfarkten nicht mit einer Reduktion der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität einhergeht. Es gibt Zielwertvergleiche, jetzt aktuell gerade aus Japan publiziert, zwar nicht in Bezug auf Patienten mit einer manifesten koronaren Herzkrankheit, aber mit Diabetes und weiteren Risiken, die ebenfalls genau das gefunden haben: Zielwerte unter 70 sind bezüglich kardiovaskulärer und Gesamtmortalität nicht günstiger als Zielwerte unter 100 mg/dl LDL. Im Grunde genommen gibt es also für diese Ergebnisse aus Europa durchaus Vergleiche und vergleichbare Befunde, die in vielen anderen Studien – soweit ich es weiß und überblicke, in allen anderen Studien – ebenfalls so gefunden worden sind.

Ich habe noch eine weitere Anmerkung. Wenn man ganz formal vorgehen wollte, ist bei uns eine Frage aufgetaucht; das klingt vielleicht etwas provokant: Wenn in FOURIER Rosuvastatin und Atorvastatin ganz offenbar in ganz überwiegendem Maße eingesetzt worden sind – es wird ja immer nur von „ähnlicher Dosierung“ gesprochen; die genauen Mittel wissen wir eigentlich nicht oder zumindest wir haben sie nicht herausgefunden –, dann würden wir auch die Frage stellen: Ist eigentlich Atorvastatin und Rosuvastatin für die Patienten mit einer Sekundärprävention, also mit schon vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen, zugelassen? Wenn man die Zulassungstexte liest, geht es um die Verhinderung von Erstereignissen, sowohl bei Rosuvastatin als auch bei Atorvastatin. Das mag jetzt sehr provokant klingen und ist sicherlich auch entgegen dem, was in der Versorgung gemacht wird. Wenn man sich allerdings die Daten anguckt, gibt es tatsächlich für das Atorvastatin gerade bei koronarer Herzkrankheit im Grunde keine Studie, in der überhaupt gegen Placebo getestet worden ist und in der man gegen Standarddosierungen zum Beispiel von Simvastatin und Pravastatin verglichen und gleiche Outcome-Daten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit gefunden hat. – Dies noch als Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wille. – Herr Professor Zirlik.

(Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Herr Zirlik ist nicht da!)

– Ach so, Entschuldigung.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Herr Wille, ich will auf Ihre jetzt vorgetragenen Argumente eingehen. – Es gibt eine Vergleichsstudie 40 mg Pravastatin gegen 80 mg Atorvastatin. Das ist die PROVE-IT-Studie, und sie hat ganz klar gezeigt, dass 80 mg Atorva besser sind als 40 mg Prava. Es ist deswegen besser, weil damit das LDL-Cholesterin besser gesenkt wird.

Im Übrigen, Herr Wille, wenn ich mal über mich selbst nachdenke: Mir wäre es lieber, mit 80 gesund zu sterben, als mit 80 als Postinfarktpatient zu sterben. Insofern stellt sich die Frage, ob nicht auch die Reduktion nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse einen Wert darstellt. Es ist meine subjektive Einschätzung. Ich komme jetzt so langsam in dieses Alter und muss mir das natürlich überlegen.

(Heiterkeit)

Aber ich wollte eigentlich auf Herrn Kaiser eingehen. – Herr Kaiser, warum haben Sie so wenig Vertrauen in Prüfärzte und ärztliche Kollegen? Ich meine, in der FOURIER-Studie waren die Ärzte gehalten, die maximal verträgliche Hintergrundtherapie einzustellen, und zwar unter Berücksichtigung von Begleitumständen, von Komorbiditäten usw. Sie sagen: Das hat nicht geklappt, die waren zu schlecht. – Ich vertraue in meine Kollegen, und ich denke, dass sie das schon richtig gemacht haben.

Es gibt einen zweiten Punkt, den Sie hervorgehoben haben. Das sind irgendwie Patienten mit LDL-Cholesterin unter 70 hineingerutscht. Aber das spricht nicht gegen die FOURIER-Studie, das spricht sogar für die FOURIER-Studie, denn je niedriger das Ausgangs-LDL-Cholesterin ist, umso schwieriger ist es für einen weiteren Lipidsenker, einen Nutzen nachzuweisen; aber der Effekt war trotzdem signifikant.

Ein weiteres Argument: Sie haben Ezetimib so stark akzentuiert, als möglichen Bestandteil der Hintergrundtherapie oder als Vergleichstherapie, während die Studie läuft. Aber das dürfte man dann in Deutschland doch gar nicht umsetzen; denn Sie haben 2011 Ezetimib keinen Zusatznutzen zuerkannt, und diese Einschätzung ist nicht revidiert. Warum stellen Sie jetzt so stark auf Ezetimib ab? Man kann natürlich über Ezetimib diskutieren, das ist keine Frage. Aber wir dürften es doch in Deutschland nicht machen, weil es hier keinen Zusatznutzen hat.

Dritter Punkt, Schätzung der Patientenzahl: Ich habe die Patientenzahl unabhängig von EMS-Datenbasen nur aus öffentlich zugänglichen Quellen geschätzt, und ich komme plus/minus 5.000 Patienten auf die gleichen Ergebnisse wie die Firma AMGEN.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Aber einfach nur, damit ein paar Sachen nicht so stehen bleiben: Zur PROVE-IT-Studie empfehle ich Ihnen unseren Statinbericht aus 2005, wo wir mit den Studienautoren Kontakt aufgenommen haben, in dem wesentliche fehlende Daten offengelegt wurden und wo wir auch den Studienbericht hatten. Das können Sie sich dann noch mal durchlesen. Das, was Sie da behaupten, „dies zeige eindeutig …“, ist bestimmt zu hinterfragen.

Ich fange mit dem Ezetimib an. Ich habe darauf hingewiesen, und das, was Sie gerade gesagt haben, ist schlicht und einfach falsch. Der Therapiehinweis hat beschrieben, dass Ezetimib für eine ganz bestimmte Gruppe vorgehalten werden soll, eben nicht direkt eingesetzt werden soll, sondern nur in einer bestimmten Konstellation, und diese bestimmte Konstellation entspricht nun mal genau der Zulassung für Evolocumab. Deswegen kann man nicht sagen, dass ein Verordnungsanteil von 5 Prozent für alle für den Einsatz für Evolocumab in dieser Studie repräsentativ sei, weil wir ja genau darüber reden, ob eigentlich die richtige Population eingeschlossen worden ist. Nein, das ist sogar ein Gegenargument, weil Sie nämlich sehen, dass der 5-Prozent-Anteil offensichtlich eben genau derselbe ist wie in der Gesamtpopulation, aber Evolocumab ist nur für eine Teilpopulation vorgesehen. Das ist ein einfacher Dreisatz, den man an der Stelle rechnen muss. – Sie hatten noch einen dritten Punkt erwähnt.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Kontamination der FOURIER-Studien mit Leuten unter LDL 70.

Herr Dr. Kaiser: Nein, das wäre gar nicht mein Punkt, sondern das Vertrauen in Prüfärzte. Es geht hierbei nicht um Vertrauen in die Prüfärzte, sondern um ein Studienprotokoll und auch

um das, was Herr Michailov eben geäußert hat, der ja eindeutig gesagt hat: Man führt hier eine internationale Studie durch. Teil des Studienprotokolls ist, dass man vorsehen kann, dass Patienten eine niedrige Dosis haben können, ohne dass die Zielwerte erreicht sind. Das widerspricht der Zulassung von Evolocumab; das muss man einfach feststellen. Herr Michailov sagt: Im internationalen Kontext muss man einfach davon ausgehen, dass bestimmte höhere Dosen nicht zugelassen sind; deswegen können sie nicht gewählt werden. Das ist richtig, hat nur dann eine Konsequenz für die Bewertung in Deutschland, und damit muss man umgehen. Das hat mit Vertrauen oder Misstrauen in Prüfärzte überhaupt nichts zu tun, ganz im Gegenteil. Wenn sie nämlich das Studienprotokoll korrekt umgesetzt haben, dann haben wir genau hierin das Problem in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Michailov, dann Herr Klose, Herr Müller-Wieland, anschließend geht es weiter mit den Fragen.

Vertrauen in Prüfärzte: Der eine sagt so, der andere sagt so. – Bitte schön, Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich möchte nochmals ganz kurz auf die Kommentare von Herrn Kaiser eingehen. Es ist tatsächlich so, dass die Ärzte in der Studie natürlich auch eine gewisse Freiheit hatten, nach ärztlichem Ermessen zu entscheiden, inwieweit sie noch die Dosis titrieren. Ich hatte gerade erneut dargestellt, dass ein Teil der Ärzte, also ungefähr 10 Prozent, Bedenken hatten, überhaupt die Dosierung zu titrieren. Zusätzlich lehnten über 11 Prozent der Patienten die Dosierung ab. Das alles sind Gründe, die nachvollziehbar sind und die letzten Endes natürlich auch im Rahmen der Bewertung und betreffs der Zulassungskonformität Berücksichtigung finden müssen. Sie, Herr Kaiser, haben selber gesagt, das sind keine Gründe, die letzten Endes dann auch die Zulassung entsprechend betreffen. Das haben Sie selber gerade noch mal dargestellt. Genau das sind die Gründe, um die es hier eigentlich geht.

Zusätzlich darf ich Sie auch auf das hinweisen, was in dem Methodenpapier steht. Sie sagen ja immer: Klinische Studien, schön und gut; sie haben natürlich eine sehr hohe interne Validität, aber sehr geringe externe Validität, weil sie die Versorgungsrealität nicht abbilden. Wir haben hier mehrfach gehört, dass die Studie durchaus auch eine Annäherung an die Versorgungsrealität vorgenommen hat. Sie sagen selber: Wir wünschen uns eigentlich pragmatische Studien, damit auch die Übertragbarkeit auf die Versorgung letzten Endes gegeben ist. Das ist hiermit erfüllt. – So viel dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klose, Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH): Bei der jetzigen Diskussion befürchte ich, dass uns die Relevanz langsam entschwindet. Die Relevanz, um die es ja geht, bezieht sich darauf, ein Versorgungsprinzip zu bewerten, das eine Perspektive für hochgefährdete Patienten hat. Der Auffassung bzw. Aussage, dass es nur unzureichende Evidenz für ein stärkeres Ausmaß der LDL-Senkung gebe, steht eine Fülle von Publikationen gegenüber, zusammengefasst vielleicht, Herr Wille, in der „Cholesterol Treatment Trialists‘ meta-analysis“, die Sie ja auch kennen und die auf der Basis der Originaldaten von 123.000 Patienten, bei denen die Standardtherapie gegen Placebo verglichen worden ist, noch ergänzend 40.000 Patienten mit einer verstärkten Therapie untersucht hatte und eine zusätzliche relative Risikosenkung von immerhin 15 Prozent abbilden konnte.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass eine Versorgungsmöglichkeit mit einer enormen Bedeutung hier im Raum steht, und erneut aufgreifen, dass ein Aspekt der

FOURIER-Studie, die diese Versorgungsmöglichkeit belegen soll, überhaupt das Proof of Principle ist, dass diese tiefere Senkung mit einem völlig neuen Wirkprinzip ein gewaltiger Vorteil für eine ganz bestimmte Gruppe von Patienten in Deutschland ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte an dieser Stelle nur deshalb, weil Sie gesagt haben, dass Sie die Gefahr sehen, dass der Blick für die Relevanz hier verloren ginge, sagen: Das sehe ich nicht so. Der entscheidende Punkt ist doch, und daran müssen wir uns nun mal orientieren: Ist Evolocumab hier zulassungskonform eingesetzt worden? Die Zulassung ist immer relativ klar, weil eben hier verlangt wird – das war ja auch Ziel der Studie – , dass wir Patienten haben, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.

Das, was Herr Kaiser hier mit Ihnen diskutiert, ist die Frage, über die wir auch diskutieren: Ist das jetzt der Fall oder nicht? Herr Kaiser hat, wenn ich das richtig verstanden habe, gesagt: Da musst du nicht immer 80 mg reinknallen; das spielt keine Rolle. Du musst nur dokumentieren, wieso du eben möglicherweise bei Patienten mit 20 aufgehört hast, bei manchen Patienten möglicherweise mit 40, und das ist sicherlich in der Versorgung auch die Realität; es wird ja nicht jeder auf 80 hochtitriert. Vielmehr ist die Frage eben jetzt hier: Ist das in irgendeiner Form ableitbar, oder ist das, was hier läuft, Prinzip Zufall? Da spricht jetzt eben das gegen Sie, was PEI Ihnen noch einmal ausdrücklich gesagt hat, auf Ihren Wunsch hin: Zulassungsvoraussetzung ist nun mal, dass hier ausgeschöpft worden ist, und da hilft mir auch der Hinweis darauf, dass das wirkt, also dass das Wirkprinzip unabhängig von einer vorangegangenen Statindosis wirkt, relativ wenig, weil wir hier ja – das haben wir eben mehrfach gehört – zunächst im Augenblick noch von einer Second- oder Lastline-Therapieoption sprechen und wohl niemand hier jetzt sagen will: „Statine ab in die Tonne, wir versorgen jetzt alle mit Evo."

Insofern ist der Sachverhalt, über den wir hier diskutieren müssen, doch folgender: Wo ist unabhängig von dem Wirkprinzip ein wirklicher Medical Need, der sich eben auch in der Zulassung manifestiert? Ich sage dies nur, damit Sie nicht das Gefühl haben, dass wir hier jenseits von Gut und Böse sind. Dass es hier ein Wirkprinzip gibt, vermag ich gar nicht wegzudiskutieren, und ich will es auch nicht wegdiskutieren. Die Frage ist eben nur: Sind wir jetzt hier methodisch auf der sicheren Seite, wenn man sagt, ja, das ist halt die Versorgungsrealität? Dann bräuchten wir auch bei zVT einfach nichts mehr hineinzuschreiben, sondern könnten schreiben: Machen wir mal eine Studie gegen die Versorgungsrealität, wie immer sie sich darstellt, und dann schauen wir mal, was da am Ende herauskommt. – Das stand aber so nicht im Studienprotokoll. – Herr Fraass, bitte schön.

Herr Dr. Fraass (AMGEN): Dazu will ich noch einmal Stellung nehmen. Zum Ersten war im Studienprotokoll in einer doch sehr klaren Ausdrucksweise formuliert, dass der Arzt eine Optimierung der Therapie vornehmen solle. Zum Zweiten sind wir ja klinisch mit Gründen konfrontiert, die durchaus abgebildet wurden, nämlich den Gründen, die in der Praxis das Gros, wenn nicht das hauptsächliche Ausmaß der Nichtweiterführung oder der Hochtitration zur Folge haben, nämlich der Statinintoleranz, der Ablehnung, den Bedenken des Arztes, auch den Trade-off zu sehen, was eine kurzfristige Hochtitration bringen kann versus des möglichen Ausscheidens aus der Studie. Zudem ist es ja auch so, dass dies letztlich zum größten Teil auf subjektiven Kriterien basiert. Wie Sie wissen, gibt es Patienten, die keinen begleitenden Enzymanstieg haben. Wir haben in dieser Studie Kriterien definiert, die der Arzt auch niederschreiben musste. Dass wir dies quantitativ nicht in jedem Einzelfall durch einen

exakten, zu 100 Prozent objektivierbaren Befund verifizieren können, das ist naheliegend. Aber insofern musste die Studie sich auch solcher Kriterien bedienen, die in der Praxis umsetzbar waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller-Wieland und dann Frau Geier, Frau Müller, Frau Mostardt.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte aus der medizinischen Sicht auch noch mal ergänzend zu dem Punkt Stellung nehmen. Natürlich sind es extrem wichtige und relevante Fragen, die hier aufgegriffen werden und die wir diskutieren müssen. Aber die Frage ist ja: Wie kommen wir jetzt zum jetzigen Zeitpunkt mit den Daten, die uns zur Verfügung stehen – das betrifft alle, es betrifft auch die medizinischen Fachgesellschaften –, zu einer inhaltlichen Bewertung mit einer Schlussfolgerung für die klinische Praxis? Deswegen haben wir das auch viel diskutiert.

Meines Erachtens liegt einer der Punkte, der sicherlich bei den medizinischen Fachgesellschaften, zumindest der Deutschen Diabetes Gesellschaft – für die Kardiologen kann ich wohl durchaus auch sprechen –, eine enorme Rolle spielt, erst einmal auch in der Bewertung, dass wir bisher von allen Studien und von allen Medikamenten, die das Drug target, den LDL-Rezeptor, positiv beeinflussen, wissen, dass eine weitere LDL-Cholesterinsenkung mit einer weiteren Senkung des kardiovaskulären Risikos verbunden ist. Wir reden jetzt nur über Proof of Principle, nicht über Effizienz. Das ist möglicherweise sogar ein Zusammenhang, der in keinem anderen Bereich der Medizin so gut belegt ist.

Fragt man nun, wie die Hintergrundtherapie aussieht, so steht natürlich auch in unseren Empfehlungen wie bei allen Fachgesellschaften, auch weltweit, das stufenweise zu erhöhen, und selbstverständlich sind die PCSK9-Antikörper in der Last Line, kurz vor der Apherese; Herr Schettler hat das ja noch einmal wunderbar zusammengefasst. Daran gibt es überhaupt keinen Zweifel, bei aller berechtigten Differenzierung oder beim Wunsch der Klärung dessen, wie sie denn nun weiter eskaliert worden sind. Da hat Herr Kaiser doch völlig die berechtigten Punkte angesprochen.

Wir stellen uns natürlich die Frage: Welches Potenzial hat eine mögliche Verzerrung für eine grundsätzlich neue Bewertung des Zusammenhangs? Herr März hat einen Punkt angesprochen: Wenn das LDL-Cholesterin eher nach unten verschoben ist, würden wir eher sagen, Mensch, die haben es sich sogar schwerer gemacht. Wir von den Fachgesellschaften, auch wenn es vom Studiendesign her kaum möglich gewesen wäre, hätten am liebsten eine Studie mit hohen Ausgangs-LDL-Cholesterinwerten gehabt, die aber kaum durch die Kommission gekommen wäre. Deswegen und auch vor dem Hintergrund, dass es bis jetzt immer ein Add-on ist, sagen wir: Natürlich sind das wichtige und entscheidende Punkte. Aber kommen wir bei der inhaltlichen Bewertung dieses Proof of Concept zu der Aussage, zu der Schlussfolgerung, dass dieses Proof of Concept, das in allen Studien und Konzepten bis jetzt belegt ist, nicht für die Gabe von PCSK9-Antikörpern gilt, auch in unserer medizinischen Empfehlung in der Dosiseskalation, und führt es dazu, dass man auch bei den Bewertungsverfahren aufgrund dieser riesigen Studie nicht formal, aber in der inhaltlichen Schlussfolgerung sagt, diese Frage kann FOURIER nicht beantworten? – Darauf sagen wir: Doch, weil dieses grundsätzliche Konzept, dass eine weitere LDL-Cholesterinsenkung über eine Erhöhung des LDL-Rezeptors in der Leber mit einer Reduktion des kardiovaskulären

Risikos verbunden ist, Bestand hat und gezeigt worden ist. Das ist der Grund, weshalb wir zu dieser Schlussfolgerung kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Frau Geier, Frau Müller, Frau Mostardt.

Frau Dr. Geier: Meine Frage bezieht sich auf das, was Herr Wille mit den Regionseffekten schon angesprochen hatte. Vielleicht noch einmal abschließend; Sie hatten das bereits angesprochen: Wir haben beim kombinierten Endpunkt für Europa keinen signifikanten Vorteil und haben bei der Mortalität sogar einen erhöhten Schätzer. Nun ist Europa ja nicht irgendeine Region, sondern über 60 Prozent der Patienten waren aus Europa; es ist die weitaus größte Gruppe mit der großen Power. Daher noch folgende Frage an die Kliniker: Gibt es für Sie irgendeinen Erklärungsansatz, warum die Ergebnisse so sind, wie sie sind? Ich frage danach, weil das ja durchaus auffällig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Parhofer, bitte.

Herr Prof. Dr. Parhofer (DDG): Einer meiner Erklärungsansätze ist natürlich, dass die Absolutrate oder das Absolutrisiko in der amerikanischen Gruppe sehr viel höher war als in der europäischen Gruppe. Das passt natürlich sozusagen in das Gesamtkonzept, dass die Leute mit dem höchsten Risiko natürlich auch am stärksten profitieren. Das wäre, wenn Sie nach einer Erklärung suchen, die wahrscheinlichste Ursache oder Erklärung. Ansonsten gibt es natürlich wie immer bei Subgruppen solche, die in die eine Richtung gehen, und welche, die in die andere Richtung gehen.

Ich kann mich ansonsten Herrn Müller-Wieland nur anschließen, dass man natürlich zuerst einmal die Gesamtstudie betrachtet. Da sieht man eben das, was man bis zu einem gewissen Grad aus lipidologischer Sicht auch erwartet: Wenn ich eine zusätzliche Senkung des LDLs habe, dann sehe ich in der Gesamtgruppe eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen. Deswegen macht es sozusagen aus klinischer Sicht natürlich auch sehr viel Sinn, das in diesen Algorithmus diese Arzneimittel, Statin, Statin mit Ezetimib dann eben als weiteren Baustein einzubauen.

Wie gesagt, man kann natürlich immer wieder noch weitere Subgruppen anschauen und wird dann immer bis zu einem gewissen Grad auch widersprüchliche Ergebnisse finden. Aber Sie wissen es vielleicht auch von der ODYSSEY-Outcome-Studie: Da sieht man diesen Unterschied nicht, sodass man das zwar wohl wahrnehmen wird und dem vielleicht auch weiter nachgehen würde. Aber ich glaube nicht, dass das dazu führen kann, dass man das Medikament sozusagen in einer Region der Welt zulässt und in einer anderen nicht. Provokativ gesagt, würden Sie Ihre Tante in USA behandeln und Ihre Tante in Deutschland nicht. Das würden Sie ja aus dieser Studie nicht herausziehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, wenn sie ein anderes Risiko hat, ja. – Herr Kaiser, Frage dazu.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht geht es weniger um das andere Risiko. Das, was Sie, Herr Parhofer, eben beschrieben haben, ist ja tatsächlich auffällig, wenn man auf die Daten schaut: Nimmt man einmal die Vergleichsgruppe als ein Basisrisiko unter der derzeit bestehenden Therapie oder eher der Therapie, die in der FOURIER-Studie umgesetzt worden ist, dann ist es durchaus auffällig, dass in Nordamerika beim kombinierten Endpunkt eine fast doppelt so

hohe Rate zu sehen ist. Das deutet, wenn man, was aus anderen Studien so nicht abzuleiten wäre, nicht von einem ganz grundsätzlich unterschiedlichen kardiovaskulären Risiko in der Größenordnung ausgeht, darauf hin, dass es hier möglicherweise auch irgendetwas mit Versorgung zu tun hat. Damit komme ich natürlich zu der Frage, die Sie gestellt haben und die Herr Hecken in Bezug auf seine Tante beantworten sollte: In einer Situation, da die Versorgung möglicherweise nicht ausreichend ist und ich jetzt eine Therapieoption habe, die mir etwas ermöglicht, würde ich diese Therapieoption gegebenenfalls eher einsetzen – wir sprechen jetzt hier über Zusatznutzen gegenüber anderen Therapiemöglichkeiten – als in einer Situation, in der ich aufgrund der derzeit verfügbaren und auch eingesetzten Therapien vielleicht schon fast bei einem Bodeneffekt bin. Ob das hier so ist und ob dies das für Europa nachweist, ist eine ganz andere Frage, weil es jetzt erst einmal diese eine Beobachtung ist. Aber natürlich ist das, was Sie beschrieben haben, eher ein Argument für die Aussage, dass man das für die hiesige Konstellation ernst nehmen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Schettler.

Herr PD Dr. Schettler (DGfN): Ich möchte das unterstützen, was Sie sagen, Herr Kaiser. Ich sehe es auch so, dass wir unterschiedliche Patienten haben, die anders therapiert werden. Wir haben eine bessere Versorgungssituation in Europa. Das ist das erste Statement. Das zweite Statement, das man äußern muss: Dementsprechend haben wir auch bezüglich der Risikosituation der Patienten in Nordamerika einen ganz anderen Ansatz, verglichen zu Europa. Der dritte Punkt ist einfach: Es ist und bleibt eine eventgetriggerte Studie, sodass leider – das muss man sagen; da nicken wohl alle hier in der Runde ganz heftig – diese Studie zu kurz gelaufen ist, um einfach noch mehr Informationen, Daten und noch mehr Power herausziehen zu können, möglicherweise auch in Richtung Mortalität. Das ist so, das hat man sich sozusagen auferlegt, um überhaupt Folgendes zu sehen: Wenn wir die Patienten so tief absenken, dann sehen wir diesen Effekt. Das ist eigentlich, wie wir es auch alle gesagt haben, wunderbar gezeigt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich will da noch mal nachhaken. Ich wollte die Frage eigentlich auch stellen, aber jetzt kommt noch mal ein kleiner Punkt, zu dem ich gern noch Ihre Auskunft hätte. Die meisten Fachgesellschaften, eigentlich alle Fachgesellschaften außer der AkdÄ, haben formuliert, dass sie diese Ergebnisse der Gesamtstudie als auf Deutschland übertragbar sehen, und sie haben sich auch ein wenig zu dem unterschiedlichen Basisrisiko geäußert: Das kann man bewerten, wie man will

Mein Punkt ist Folgendes: Diese Effektmodifikation zeigte sich an dem Key Secondary Endpoint; aber da war eben nur ein Einzelendpunkt für den Tod enthalten, nämlich der kardiovaskuläre Tod. Frau Geier hat gerade schon angedeutet, da zeige sich nicht ein Nachteil, aber es zeige sich eine Effektumkehr. Es ist also kein Nachteil, da ist nichts signifikant; aber der Effekt geht in die andere Richtung. Ich weiß nicht, ob Sie mir zustimmen; aber dies wäre der relevanteste der drei Endpunkte. Könnten Sie dazu etwas sagen? Ich frage danach, weil das ja noch einmal in eine andere Richtung geht. Die europäischen Patienten sind ja die größte Gruppe; da ist die Unsicherheit also nicht so groß. Warum geht es hier wirklich in eine andere Richtung als zum Beispiel in Nordamerika, und wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die Relevanz der Gesamtstudie für uns hier in Deutschland?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pU Herr Hatz, dann Herr Wille und anschließend Herr Klose.

Herr Dr. Hatz (AMGEN): Ich glaube, diese Frage lässt sich ganz einfach beantworten. Wir sind grundsätzlich bei der Subgruppenanalyse „geografische Region“ so vorgegangen, wie das IQWiG-Methodenpapier das auch empfiehlt. Das heißt, wir haben einen Interaktionstest durchgeführt, uns anschließend den p-Wert dieses Interaktionstests angeguckt und dann festgestellt: Okay, für diesen entsprechenden Endpunkt bzw. für alle Mortalitätsendpunkte ist der p-Wert oberhalb von 0,05. Es gibt also keinen signifikanten Interaktionseffekt. Deswegen würde sich nach dieser Lesart auch gar nicht die Frage stellen, was der Effektschätzer an sich bedeutet, weil er, für sich genommen, ohne diesen Nachweis der signifikanten Interaktion gar keine Aussagekraft hat.

Frau Dr. Müller: Aber für den kombinierten Endpunkt? Sie gehen jetzt nur auf den reinen Mortalitätsendpunkt ein, aber nicht auf den Morbiditätsendpunkt. Gut, okay. Sie sagen, man guckt sich das in dem Fall gar nicht an.

Herr Dr. Hatz (AMGEN): Genau. Ich kann auch noch zum Endpunkt an sich ergänzen, bezüglich der Morbidität, nicht der Mortalität: Wir haben uns natürlich diesen Effekt auch genau angeguckt und dazu auch sehr umfassende Analysen durchgeführt, basierend auf 79 Variablen, die wir zur Verfügung hatten. Dabei haben wir uns zunächst einmal angeguckt, ob es Unterschiede augenscheinlicher Natur zwischen diesen Regionen gibt. Da konnte kein klares Muster identifiziert werden, weil wir zum Beispiel auch in Europa zum Teil höhere Risiken gesehen haben. Wir haben dann aber natürlich, um sicherzugehen, univariate und multivariate Analysen durchgeführt, haben also diese einzelnen Variablen getestet und geguckt, ob sich die Interaktion dadurch erklären lässt. Wir haben festgestellt: Es gibt keinen einzigen Faktor, mit dem man die Interaktion klären kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Folgendes dazu als Anmerkung: Das haben Sie natürlich auf einer Individuenebene gemacht, also auf Patientenebene. Sie haben geschrieben, das sind 79 Charakteristika. Hier haben Sie jetzt natürlich das Problem, dass Sie genau Versorgungsunterschiede nicht untersuchen können. Also, das beschreibt oder zeigt vielmehr, dass hierfür offensichtlich eine unterschiedliche Versorgung den Ausschlag gegeben hat oder eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Sie an dieser Stelle so unterschiedliche Raten in den Vergleichsgruppen sehen.

Vielleicht nur ein kurz ein Statement dazu, weil Sie gesagt haben, dann hätten Sie in den Einzelkomponenten nichts mehr gesehen: Der Ausgangspunkt ist ja, dass Sie bei dem prädefinierten Kombinationsendpunkt eine statistisch signifikante Interaktion sehen; diese müssen Sie versuchen zu erklären. Dabei müssen Sie natürlich auch aufgrund der verringerten Power in den Einzelendpunkten mit den entsprechenden Interaktionstests umgehen. Wenn Sie das nicht machen, dann können Sie zukünftig auch Probleme mit der Auswertung zu den Kombinationsendpunkten insgesamt ohne Subgruppenanalyse bekommen; denn Sie wenden ja einen Kombinationsendpunkt gerade an, um eine größere Power für ein Konstrukt „kardiovaskuläre Ereignisse“ zu bekommen. Da sehen Sie manchmal auch, dass es in den Einzelkomponenten keine statistisch signifikanten Ergebnisse gibt, aber in der Gesamtheit doch gleichgerichtete Effekte, und dass diese gleichgerichteten Effekte

dann zu der Gesamtaussage führen. So müssen Sie dann natürlich auch mit Subgruppenanalysen umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Hatz; dann machen wir weiter und dann auch bald Schluss.

Herr Dr. Hatz (AMGEN): Sie sprechen es ja selber schon an: Entscheidend ist natürlich der Effekt auf Ebene der Gesamtstudie beim sekundären Schlüsselendpunkt. Ich glaube, das haben wir ganz klar gesehen.

Der zweite Punkt ist natürlich: Wann kann man von einer signifikanten Interaktion sprechen? Man kann dann davon sprechen, wenn man natürlich auch einen Faktor findet, der diese irgendwie erklären kann. Ich meine, dass wir in unserer Liste sehr wohl sehr viele Faktoren abgeprüft haben, auch die, die Versorgungshintergründe abbilden, zum Beispiel eine Statinhintergrundtherapie. Sie alle sind in diese Analysen eingegangen, und da hat sich kein Faktor gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Wille, Herrn Klose, Herrn März und dann Frau Mostardt noch einmal mit einer Frage.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich kann eigentlich nicht ganz verstehen, warum diese Subgruppenergebnisse für Europa so banalisiert werden. Meines Erachtens ist das doch vom Ergebnis her sehr bedrohlich, selbst wenn es keine statistische Signifikanz erreicht hat; denn es ist eine Effektumkehr. Ich bin auch sicher, soweit ich das beurteilen kann, dass es methodisch völlig in Ordnung ist, wie das ausgewertet ist, und ich halte auch den Nachweis dafür für ausreichend.

Zudem noch eine Replik auf ein paar Äußerungen, die immer wieder kamen, dass bezüglich LDL-Senkung jetzt unter Statinen nachgewiesen sei, dass die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität sinke, wenn man höhere Dosen im Vergleich zu Standarddosen anwende: Das ist einfach nicht bewiesen. Es gibt insgesamt fünf oder sechs Studien, je nach Kriterien, die dafür durchgeführt worden sind, und von diesen sechs Studien hat keine einzige Studie in der Gruppe mit der höher dosierten Statintherapie eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität gezeigt. Es sind nur zwei von diesen vier Studien, die bei primären Endpunkten, die kombinierte Endpunkte waren, auch kardiovaskuläre Revaskularisation mit aufgenommen bzw. berücksichtigt haben. Nur zwei von diesen sechs Studien sind überhaupt positiv gewesen. Insofern führt diese Diskrepanz hinsichtlich der LDL-Senkung möglicherweise zur Reduktion von vaskulären Ereignissen, zur Revaskularisation, aber eben nicht zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität in der Gesamtmortalität, wie es jetzt auch in der Subgruppenanalyse von FOURIER für Europa herauskommt. Das hat durchaus Parallelen in allen anderen Statinstudien, und darum empfinde ich es als nicht korrekt, das einfach so zu negieren und herunterzuspielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt ist Herr Klose dran. Wir können jetzt wieder genauso überleiten wie eben.

Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH): Ganz kurz: Es war nicht gesagt worden, dass in diesen Metaanalysen ein Mortalitätsvorteil erkennbar war – da haben Sie recht –, aber ein Ereignisvorteil, der hoch signifikant und relevant war. Zudem trifft die Überlegung, dass der

regionale Unterschied Europa eine Umkehr wäre, einfach nicht zu; denn das Konfidenzintervall ist genau auf der richtigen Seite, es hat bloß keine Signifikanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Darf ich mich noch einmal äußern, um sicherzustellen, dass wir vom Gleichen reden? – Es ging hier um die Aufschlüsselung des Dreifachkombinationsendpunktes „Secondary Endpoint“, kardiovaskulärer Tod, Myocardinfarkt und Schlaganfall, und dann geht es um die Komponente kardiovaskulärer Tod. Das steht im IQWiG-Dossier auf Seite 66. Da befindet sich der Effektschätzer auf der anderen Seite. Das ist das Einzige, bei dem das der Fall ist, nur für diesen, nicht für Myocardinfarkt, nicht für Schlaganfall – da ist sozusagen der Effektschätzer unter null –, und hier haben wir einen Effektschätzer von 1,23 und ein Konfidenzintervall von 0,97 bis 1,56. Das ist das, wovon wir meines Erachtens gerade geredet haben, womit die Effektumkehr gemeint ist, die aber auch nicht signifikant wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Michailov, dann Herr März und dann noch einmal Frau Mostardt, und dann machen wir Schluss.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich möchte kurz darauf eingehen. Wir haben jetzt viele Punkte diskutiert. Das ist eben wirklich das grundsätzliche Problem von Subgruppenanalysen. Sie wissen ja auch: Je mehr Subgruppen Sie machen, desto mehr Zufallseffekte bekommen Sie. Wir haben jetzt an vielen Stellen gehört, dass die Studie bedauerlicherweise – aufgrund der Eventraten, die jetzt zusammengekommen sind, übrigens viel schneller als erwartet – tatsächlich zu kurz lief. Dennoch möchte ich hier einfach nur auf einen ganz besonderen Aspekt hinweisen: Wir haben in Deutschland in der Versorgung ein Problem mit der Morbidität, weniger mit der Mortalität, die über die Jahre jetzt abgenommen hat, sondern mit der Morbidität. Die Morbidität, nämlich die Anzahl an Schlaganfällen und Myocardinfarkten, nimmt stetig zu, und die Frage ist: Was kann man ursächlich dagegen tun? Die Studie liefert die beste Evidenz dazu, nämlich zu zeigen, dass der Effekt auch für Europa statistisch signifikant ist; dies erkennen Sie, wenn Sie sich den Endpunkt „Zeit bis zum nächsten Myocardinfarkt“ noch einmal anschauen. Ich möchte also noch einmal die Relevanz der Studie deutlich machen, auch ihre Relevanz für die Versorgung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das wird Herr Professor März jetzt auch tun, der ja eben schon gesagt hatte, dass ihm der Tod mit 80 ohne nichttödlichen Herzinfarkt lieber sei als derjenige mit tödlichem Herzinfarkt oder nach vorangegangenem Schlaganfall. Also, insofern ist der Anknüpfungspunkt gegeben. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Ich bin durchaus immer noch dieser Meinung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, siehste, und ich habe es mir ja gemerkt, und das werde ich heute Abend auch meiner Frau sagen. Sie merken, ich kann, ohne im Wortprotokoll zu lesen, noch zitieren, was Sie vor 30 Minuten gesagt haben.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Wunderbar. – Ich will noch einmal auf das Thema Hochdosis- versus Niedrigdosisstatin eingehen. Es gibt eine Metaanalyse, die alle Studien zusammenfasst, sowohl placebokontrolliert als auch Hochdosis versus Niedrigdosis. Der Endpunkt dieser Metaanalyse sind die Cholesterol-Treatment-Trialists, sind „major vascular events“; da ist der Tod mit drin, aber da sind auch nicht letale Ursachen enthalten. Diese

Metaanalyse zeigt: Egal ob man Hochdosis mit Niedrigdosis oder ob man Niedrigdosis mit Placebo vergleicht, pro 1 mmol Absenkung des LDL-Cholesterins erzielt man eine kalkulierbare Risikoreduktion von 20 Prozent. Das ist ehernes Gesetz in der Lipidologie; dem können Sie – das ist sauber gemacht – auch nicht wirklich ernsthaft widersprechen.

Ich will dann auch noch einmal auf den Unterschied Europa/USA eingehen. Wir haben ja hier in der Diskussion als mögliche Ursache identifiziert, dass die Ereignisrate bei den europäischen Patienten geringer war als bei den amerikanischen Patienten; das sieht man auch so in der Publikation. Wir bagatellisieren das nicht. Wir setzen uns ernsthaft mit solchen Daten auseinander. Wir sollten aber bei dieser Auseinandersetzung mit der Studienwirklichkeit innerhalb von FOURIER nicht vergessen, dass in realiter die Ereignisraten in Europa, mitten in Deutschland – ich habe Zugang zu vielen epidemiologischen Studien – sehr deutlich höher sind als bei den europäischen Patienten in der FOURIER-Studie. Darüber, woran das liegt, kann man lange diskutieren. – Herr Hecken, Sie wollen zum Ende kommen; deswegen lassen wir das jetzt mal in Klammern stehen.

Das heißt, wenn wir davon überzeugt sind, dass eine bestimmte LDL-Senkung eine bestimmte Reduktion von Ereignissen erzielt oder bewirkt, dann ist natürlich klar, dass in der deutschen Versorgungsrealität mit ihren hohen Ausgangsereignisraten der Effekt deutlich größer sein wird als in der FOURIER-Studie beobachtet. Das ist eigentlich das, worauf alle hier anwesenden medizinischen Kollegen jetzt hinauswollen. Wir haben Patienten, deren Risiko die Kategorie „sehr hohes Risiko“ in den ESC-Guidelines noch deutlich übersteigt. Das heißt, der Koronarpatient ist nicht gleich dem Koronarpatienten. Es gibt Patienten, die extrem hohes Risiko haben, und für diese Hochrisikopatienten suchen wir verzweifelt weitere Therapieoptionen. Darum geht es doch letztendlich. Wir haben eine Studie, die zeigt, dass das Grundprinzip funktioniert. Herr Müller-Wieland hat es gesagt: Alles, was den LDL-Rezeptor stimuliert, senkt in vorhersehbarer und kalkulierbarer Weise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse. Nun machen wir natürlich einen Abstraktions- und Extrapolationsschritt von diesen Studienergebnissen hin zu Höchstrisikopatienten. – Das war eigentlich das, was ich noch sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Mostardt zur Patientenzahl.

Frau Mostardt: Ich habe nur eine ganz kurze Anmerkung oder Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben jetzt eine neue Analyse zu den Patientenzahlen vorgelegt; das ist nunmehr die dritte. Sie unterscheiden sich natürlich neben anderen methodischen Punkten eigentlich hauptsächlich – darüber haben wir jetzt auch schon viel gesprochen – in der Annahme des LDL-C-Wertes und in der Annahme, was maximal verträgliche Statintherapien sind. Darin unterscheiden sich diese drei Analysen deutlich.

Sie haben jetzt – darüber haben wir auch schon gesprochen, das hatte Herr Kaiser ja auch schon angesprochen – geringere Statindosen zur Ermittlung der Patientenzahlen berücksichtigt. Wie ebenfalls von Herrn Kaiser schon gesagt und in unserer Bewertung geschrieben, können auch niedrigere Dosierungen maximal verträgliche Statintherapien darstellen; darin sind wir uns meines Erachtens einig. Die Frage ist nur: Wie identifiziere ich, dass es die maximal tolerierbare Statindosis ist? Sie haben soeben noch einmal gesagt, dass Sie sich diesen Wert mit 80 aufgrund der Annahme des Senkungspotenzials überlegt haben. Dazu ist meine Frage an die Kliniker: Ist das wirklich das geeignete Kriterium, um herauszufinden, dass es sich dabei, auch bei den niedrigen Dosierungen, um die maximal

tolerierbare Statindosis handelt? Eine weitere Frage ist, was Sie zu der Annahme des Senkungspotenzials sagen.

Noch eine kurze Anmerkung zu der Patientenzahl, die von D-A-CH und DGFF neu eingereicht worden ist. Die Patientenzahl deckt sich nicht mit der Patientenzahl, die der pU zur GKV-Zielpopulation hergeleitet hat. Sie deckt sich mit der Zahl, die der pU zur Anzahl der Patienten mit dem therapeutischen Zusatznutzen angegeben hat, aber nicht mit der Zahl, die für die Zielpopulation maßgeblich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin jetzt ein bisschen ratlos. – Möchten Sie, Herr Müller-Wieland? Ich habe das mit den 80 nicht so ganz verstanden.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich versuche es mal. – Zur ersten Frage; die zweite habe ich nicht verstanden. Der erste Teil der Frage war – so habe ich es verstanden –: Wie machen wir es in der klinischen Praxis fest, den Patienten hochzueskalieren, und wie erkenne ich einen Hochrisikopatienten? Die erste grundsätzliche Entscheidung, ob ich einen Hochrisikopatienten vor mir habe, ja oder nein, ist völlig unabhängig vom LDL-Cholesterinwert.

Hochrisikopatienten sind die Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung, auf jeden Fall erst recht dann, wenn sie zusätzlich weitere Risikofaktoren haben. Nun komme ich natürlich auch zum Thema Diabetes mellitus; denn egal, was Sie haben, diese Patienten haben ein zweifach erhöhtes Risiko, und selbst in FOURIER und auch in anderen Studien haben Sie trotzdem bei diesen doch ebenfalls sehr gut behandelten Patienten eine Ereignisrate von durchschnittlich 6 Prozent pro Jahr, und dies sicherlich in einer eher konservativ als maximal geschätzten Gruppe. Also, das ist das klinische Bild.

Wie gehen wir vor? Verschiedene Redner haben es beschrieben. Ziel ist natürlich zunächst primär das Statin. Je nach Konstellation fangen wir mit einer höheren oder mit einer mittleren Dosierung an, versuchen es zu erläutern und die Dosis zu steigern. Dann machen wir eine zielwertorientierte Therapie, zumindest weltweit; die AkdÄ ist da ein bisschen separat. Aber dies machen wir weltweit so. Das sind ja auch die Fachgesellschaften, und da gehen wir zielwertorientiert vor, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Musste diese Beleidigung sein?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): – das war keine Beleidigung –, so wie es in FOURIER eigentlich im Design war. Der Punkt ist dann natürlich die nächste Kombination. Wenn der Zielwert nicht erreicht wird, kombinieren wir, bzw. ist nun bei den Patienten mit sehr hohem Risiko natürlich der Segen, dass wir dank der PCSK9-Antikörper die Möglichkeit haben, nicht darüber zu diskutieren, ob wir noch zusätzlich um 6 oder 8 oder 10 Prozent senken, sondern sie in einen Bereich zu bekommen, von dem wir durchaus – das haben wir heute nicht besprochen – aus vielen vaskulären Untersuchungen wissen, dass es uns sogar gelingen kann, eine weitere Plaquevolumenzunahme zumindest aufzuhalten, sie eventuell sogar zu verringern, also in Bereiche auch unter LDL-Cholesterin von 50.

So gehen wir vor, und wir empfinden, dass FOURIER – das ist zumindest unsere Schlussfolgerung aus allen kritischen Diskussionen – dieses Proof of Concept zeigt. Deswegen würden wir diese Therapieoption gerne auch in der Zukunft für unsere Patienten zur Verfügung haben.

Frau Mostardt: Vielleicht zur Klarstellung: Ich rede nicht über die Studie, sondern habe über die Routinedatenanalyse gesprochen, die zur Herleitung der Patientenzahlen herangezogen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hat das Problem: Wie mache ich das jetzt fest?

Frau Mostardt: Da ist die entscheidende Frage: Welches Kriterium nehme ich, um weiter zu identifizieren, dass es sich um die maximal tolerierbare Statindosis handelt? Da war meine konkrete Frage: Wenn ich diese niedrige Dosis berücksichtige und ich zusätzlich das Kriterium anwende, dass der LDL-C-Wert über 80 liegen muss, sind diese beiden Kriterien dann ausreichend, um aus einer Routinedatenanalyse diejenigen Patienten zu identifizieren, die die Zielpopulation für Evolocumab darstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hatz.

Herr Dr. Hatz (AMGEN): Ich denke, dass ich Ihre Frage beantworten kann. Also, ich bin der Meinung, dass diese Kriterien absolut ausreichen, um dieses Kriterium zu erfüllen. Sie haben uns ja beigepflichtet, dass eben eine Statindosierung von 40 mg Simvastatin oder Äquivalent auch eine maximal tolerierbare Statindosis darstellen kann. Nun ist es natürlich so: Auf Basis von Sekundärdaten kann man sich nicht ganz sicher sein, ob das tatsächlich der Fall ist. Deswegen haben wir eben dieses zusätzliche Kriterium angewendet und haben gesagt: Wir schließen nur Patienten ab einem Wert von 80 mg/dl ein. Dem unterliegt eben die Annahme, dass es vielleicht bei manchen Patienten noch möglich wäre, sie weiter hochzutitrieren; bei anderen ist das sicher nicht mehr möglich, weil sie schon eine maximal tolerierbare Dosis erhalten. Wenn jetzt ein Patient tatsächlich hochtitriert werden könnte, dann wissen wir ja aus den veröffentlichten Daten, dass das nur mit einer geringen zusätzlichen LDL-C-Reduktion einhergeht. Das wissen wir aus Metaanalysen. Das heißt also: Wenn der Patient mit 80 startet, mit 40 mg Simvastatin behandelt wird und sogar bis auf eine Maximaldosis – ich nehme mal 80 – hochtitriert werden würde, würde er trotzdem seinen Zielwert nicht erreichen, und damit wäre unser Ziel nämlich erfüllt, weil dann die Indikation für Evolocumab vorläge.

Frau Mostardt: Ja, genau, das ist die entscheidende Annahme. Stimmt es, dass ich quasi durch eine Verdoppelung nur ein Senkungspotenzial von 5 bis 6 Prozent – so sagen Sie, glaube ich – erreichen kann? Sind deswegen automatisch alle Patienten, die auch Simvastatin von 40 mg bekommen und einen LDL-C-Wert über 80 haben, diejenigen Patienten, die eine maximal tolerierbare Statindosis bekommen? Das ist die Frage, ob diese Annahme so haltbar ist, ehrlich gesagt. Durch diese Art der Einschlusskriterien kommen die großen Patientenzahlen zustande.

Herr Dr. Hatz (AMGEN): Genau. Ich glaube, Sie haben jetzt den Punkt erwähnt, ob wir davon ausgehen können, dass diese zusätzliche LDL-C-Senkung in diesem Bereich liegt. – Meines Erachtens können wir das. Da gibt es nämlich viele Metaanalysen, die das klar bestätigen, und darin wird eher eine Bandbreite von 4 bis 6 Prozent angegeben. Wir sind also schon konservativ vorgegangen, weil wir gesagt haben: Nein, nehmen wir lieber 6 Prozent, dann sind wir sicher. Von daher bin ich überzeugt davon, dass man davon ausgehen kann, dass hier eine Indikation vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist leider nicht ganz richtig, dass Sie konservativ vorgegangen sind, denn wenn Sie 4 bis 6 sagen, ist die Mitte 5, und 2 x 5 = 10 und 80 minus 70 ist genau 10. Das heißt, Sie waren dann genau auf dem Punkt.

Der andere Punkt ist aber, dass die Studien, die Sie herangezogen haben, ja von einer mittleren Senkung sprechen. Wenn Sie eine sehr starke Senkung haben, dann wären viele Patienten dabei, die eigentlich einen höheren Wert haben müssten. Wenn Sie von einer sehr schwachen Senkung sprechen, dann fallen sie natürlich auch darunter, und die würden dann auch mit 75 mg/dl darunter fallen; aber sie würden eben auch unter einen 85-mg/dl-Wert fallen. Das heißt, eine konservative Herangehensweise wäre gewesen, wenn Sie zum Beispiel aus den Studien das untere Quantil oder so etwas gewählt hätten und nicht einen Mittelwert. Das wäre vielleicht eine konservative oder eine realistischere Annahme gewesen; denn Sie müssen ja Verteilungen berücksichtigen und nicht einfach einen Mittelwert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir das zu Protokoll. – Dann haben wir es. – Wer möchte ganz kurz zusammenfassen, was wir jetzt in den letzten zwei Stunden diskutiert haben? Ich habe es aber bewusst ein bisschen länger gemacht, weil wir ja demnächst noch einmal eine ähnliche Veranstaltung haben. Ich glaube, das ist jetzt auch einmal eine grundsätzliche Diskussion, weil ja doch eine sehr relevante Entscheidung am Ende des Tages zu treffen ist, die zwei Stunden gerechtfertigt hat. – Wer macht es? – Herr Grajer. Aber jetzt bitte alles erzählen! Ich habe gesehen, Sie haben fleißig mitgeschrieben.

Herr Dr. Grajer (AMGEN): Ja, ich habe fleißig mitgeschrieben. Ich denke, es wäre jetzt sehr zeitraubend, aber wichtig, alle Kernpunkte hier noch einmal herauszuarbeiten. Aber lassen Sie mich wirklich von der Topline her noch ein paar Sätze dazu sagen.

Zuerst, sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank für die rege Diskussion. Waren wir überall einig? Nein, das waren wir nicht; aber wir haben die wichtigen Punkte, die Kernpunkte, heute herausgearbeitet, und das ist wichtig, letztendlich auch für die Einschätzung des Stellenwertes der Therapie mit Evolocumab. Wir bedanken uns bei Ihnen natürlich für diese Diskussion und Ihre Beiträge.

Zum ersten Mal ist es durch die PCSK9-Inhibition möglich, das Fortschreiten der Grunderkrankung Arteriosklerose aufzuhalten – das haben wir hier heute sehr deutlich gehört – und bei der mittlerweile im Vordergrund stehenden Morbidität eine signifikante und relevante Reduktion der Krankheitslast zu bewirken. Wie heute von fast allen Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften gehört, hat sich die Evidenzlage zu Evolocumab gegenüber dem ersten Verfahren hinsichtlich der Outcome-Daten stark verändert. Die signifikante Senkung – das kam heute häufig in der Diskussion zur Sprache – bei kardialen Ereignissen wie Myocardinfarkt um 27 Prozent und bei Schlaganfall um 23 Prozent ist zweifelsfrei nachgewiesen, mit klinisch bedeutsamem Ausmaß. Diese robuste Evidenz, die durch die FOURIER-Studie und andere Studien generiert wurde, kann nicht ignoriert werden und ist Grundlage für eine Einstufung des Zusatznutzens von Evolocumab bei den untersuchten Patientenpopulationen. – Mit diesem Statement schließe ich und danke noch einmal für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grajer, für dieses Schlussstatement. Herzlichen Dank an alle, die hier mitdiskutiert haben. Wie gesagt, ich glaube, es war rentierlich, weil wir doch in Folge noch mehrfach über ähnlich gelagerte Sachverhalte sprechen müssen, weil es schon eine strategisch wichtige Entscheidung ist.

Danke, dass Sie da waren. Alles, was hier gesagt worden ist, wird a) wortprotokolliert und b) dann auch in unsere Erwägungen einfließen. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:14 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Evolocumab

Stand: Juni 2015

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

Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	LDL-Apherese
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**LDL-Apherese:** Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren: in der Fassung vom 17. Januar 2006, in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 6. März 2015 *[…] Für die genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. […]* *3.1 LDL-Apheresen können nur durchgeführt werden bei Patienten* *- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,* *- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann,* *- mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).* *Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen. […]*

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

Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Ezetimib: Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009: *[…] Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.* *[…] Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben.* *Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten* *– eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder* *– eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt, oder* *– das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist, oder* *– eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.* Beschluss des G-BA über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie vom 20. Mai 2010. Beschluss vom 20. Juli 2004 über die Bildung einer Festbetragsgruppe **„HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2** **Lomitapid** Beschluss des G-BA vom 5.Juni 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII: *Bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, gilt der Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit LDL-Apheresen als nicht belegt.* *Bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, gilt ein Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung als nicht belegt.*

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

Evolocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Lipidsenker AM-RL Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V) Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 10. Februar 2015: <u>Lipidsenker,</u> 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). <u>Rechtliche Grundlagen und Hinweise:</u> Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Aluminiumclofibrat, Orotsäure bei Hyperlipidämie. Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.
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:	
Evolocumab	<u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> angewendet bei Erwachsenen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät um Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (ApoB), Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/Apolipoprotein A1 (ApoA1), Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) zu senken, und um (HDL-C) und (ApoA1) zu erhöhen: • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die Statin-intolerant sind, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, für die ein Statin als klinisch nicht angemessen betrachtet wird. <u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie um LDL-C, Gesamtcholesterin, ApoB und Non-HDL-C in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zu senken.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (**Statine):**	
Atorvastatin C10AA05 generisch	Hypercholesterinämie Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Sortis ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (FI Atorvastatin AbZ-Pharma® 2013-03)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Fluvastatin C10AA04 generisch	Dyslipidämie Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention. […] (FI Fluvastatin AbZ Pharma® 2013-04)
Lovastatin C10AA02 generisch	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. (FI Lovastatin-ratiopharm® 2013-08)
Pitavastatin C10AA08 Livazo®	Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (FI Livazo® 2012-09)
Pravastatin C10AA03 generisch	Hypercholesterinämie Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. Primäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis […]. Sekundäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren […]. (FI Pravastatin AbZ® 2014-03)
Rosuvastatin C10AA07 Crestor®	Behandlung von Hypercholesterinämie Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse […], in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Crestor® 2014-07)
Simvastatin C10AA01 generisch	Hypercholesterinämie Zur Behandlung der primären oder kombinierten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Kardiovaskuläre Prävention Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie […]. (FI Simva-Hennig® 2014-06)
Fibrate:	
Fenofibrat C10AB05 generisch	[…] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird • bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Fenofibrat Hennig® 2012-07)
Bezafibrat C10AB02 generisch	[…] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat AbZ Pharma® 2014-08)
Gemfibrozil C10AB04 generisch	[…] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: • 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. […]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Gevilon® 2014-01)
Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder):	
Colestyramin C10AC04 generisch	Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin-ratiopharm mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Colestyramin-ratiopharm als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterols bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterolämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. […] Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Colestyramin ratiopharm® 2014-01)
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-Cholesterol-(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. […] (FI Cholestagel® 2012-02)
Andere Lipidsenker:	
Ezetimib C10AX09 Ezetrol®	<u>Primäre Hypercholesterinämie</u> EZETROL ist zusammen mit einem HMGCoA-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. <u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> 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. (FI Ezetrol® 2013-07)
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 […] Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg–40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Eine positive Wirkung von Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen. (FI Inegy® 2015-01)
Ezetimib/ Atorvastatin Atozet® C10BA05	<u>Hypercholesterinamie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diat angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primarer (heterozygoter familiarer und nicht familiarer) Hypercholesterinamie oder gemischter Hyperlipidamie, fur die eine Therapie mit einem Kombinationspraparat geeignet ist: · Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht · Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden Atozet enthält Ezetimib und Atorvastatin. Es wurde gezeigt, dass Atorvastatin die Haufigkeit kardiovaskularer Ereignisse reduziert […]. Eine positive Wirkung von Atozet oder Ezetimib auf kardiovaskulare Morbiditat und Mortalitat wurde noch nicht nachgewiesen. <u>Homozygote familiare Hypercholesterinamie (HoFH)</u> Atozet ist begleitend zu einer Diat angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiarer Hypercholesterinamie. Die Patienten konnen weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. (FI Atozet® 2015-02)
Atorvastatin/ Amlodipin C10BX03 Lidorat® (nicht am Markt verfügbar)	[…] Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten (mit oder ohne chronisch stabilen Erkrankungen der Herzkranzgefäße und/oder Prinzmetal-Angina) als Substitutionstherapie für Patienten, die unter der kombinierten Behandlung mit Amlodipin und Atorvastatin in gleicher Dosierung wie in diesem Kombinationspräparat angemessen eingestellt sind und auf die eine der folgenden Bedingungen zutrifft: - primäre Hypercholesterinämie (einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Form) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb der Fredrickson Klassifikation)); - homozygote familiäre Hypercholesterinämie, - Notwendigkeit der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird […], zusätzlich zur Reduktion weiterer Risikofaktoren. […] (FI Lidorat® 2015-01)
Lomitapid C10AX12 Lojuxta® (nicht in Verkehr)	Lojuxta ist begleitend zu einer fettarmen Diat und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiarer Hypercholesterinamie (HoFH) angezeigt. (FI Lojuxta® 2013-12)
Nikotinsäure C10AD02 Niaspan® (nicht am Markt verfügbar)	Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Patienten mit kombinierter Dyslipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sowie niedrige HDL-Cholesterin-Werte gekennzeichnet ist, und bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Niaspan ist bei Patienten in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase- Hemmern (Statinen) anzuwenden, bei denen die Cholesterin-senkende Wirkung einer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer- Monotherapie unzureichend ist. Niaspan ist als Monotherapie nur bei Patienten indiziert, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer nicht vertragen. Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) sind während der Therapie mit Niaspan fortzusetzen. (FI Niaspan® 2008-06)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Evolocumab: 10

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 11

Systematische Recherche: 11

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse 13

Cochrane Reviews 18

Systematische Reviews 18

Leitlinien 23

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 27

Primärstudien 28

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 29

Literatur: 31

Anhang: 33

Indikation für die Recherche bei Evolocumab:

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Evolocumab wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät um Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (ApoB), Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/Apolipoprotein A1 (ApoA1), Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) zu senken, und um (HDL-C) und (ApoA1) zu erhöhen:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die Statin-intolerant sind, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, für die ein Statin als klinisch nicht angemessen betrachtet wird.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Evolocumab wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie um LDL-C, Gesamtcholesterin, ApoB und Non-HDL-C in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zu senken.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation ***„Hypercholesterolämie“*** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre *(ggf. anpassen)* eingeschränkt und die Recherche am 17.02.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **696** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **92** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **15** Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CVD	cardio vascular disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FH	familial hypercholesterolemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL(-C)	low-density lipoprotein cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein a
NCEP ATP	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TC	total cholesterol
TG	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

G-BA. 2014 [1] **Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V** Wirkstoff: Lomitapid vom 17.03.2014 Anmerkung FB Med: Wirkstoff nicht mehr erhältlich	Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers gemäß § 11 Abs. 2 vom 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in Anspruch genommen. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Für Lomitapid als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie: • a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) • b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung
G-BA. 2014 [2] **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V** – Lomitapid vom 5. Juni 2014 Anmerkung FB Med: Wirkstoff nicht mehr erhältlich	**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** <u>a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit LDL-Apheresen:** • Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt. <u>b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Eine maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung:** • Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.
IQWiG, 2011 [3] **Ezetimib bei Hypercholesterinämie** Abschlussbericht A10-02 (Nutzenbewertung)	• Insgesamt wurden 2 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. • Die Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. zu Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS). • Die Studie ENHANCE war eine 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten, die 14-Monats-Studie ARBITER-6-HALTS schloss insgesamt 363 Patienten ein. Relevante Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie lagen nicht vor. **Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität** • Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ezetimib und Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) für die Zielgrößen Gesamtmortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, p = 0,578) und vaskuläre kardiale Mortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, p = 0,578). Vaskuläre zerebrale und vaskuläre nichtkardiale / nichtzerebrale tödliche Ereignisse traten nicht auf. • Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) lag für die Zielgröße Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Ezetimib

vor (7 / 176 vs. 1 / 187, p = 0,028).

- Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wurde als hoch bewertet, da unklar blieb, ob die Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden. Angesichts der Tatsache, dass der Anteil der Studienabbrecher in der Nicotinsäuregruppe größer war (27 Patienten, 14 %) als in der Ezetimibgruppe (9 Patienten, 5 %), kann das Ergebnis nicht als sicher angesehen werden.
- Aus der Studie wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials kein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ezetimib abgeleitet. Hinsichtlich der Zielgröße vaskuläre kardiale Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 / 176 vs. 1 / 187, p = 0,110). Auch das Ergebnis für diesen Endpunkt ist potenziell hoch verzerrt, weil die Studienabbrecher nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Daten zu zerebralen oder nichtkardialen/nichtzerebralen Todesfällen lagen nicht vor.
- Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

Vaskuläre Morbidität

- Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die erhobenen vaskulären kardialen Ereignisse Myokardinfarkt (3 / 357 vs. 2 / 363 Patienten mit Ereignis, p = 0,666) und Revaskularisierungen (6 / 357 vs. 5 / 363 Patienten mit Ereignis, p = 0,789).
- Wieder-belebungen nach Herzstillstand traten nicht auf.
- Hinsichtlich der vaskulären zerebralen Morbidität (Schlaganfälle) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen vor (1 / 357 vs. 1 / 363, p > 0,999). Daten zur vaskulären nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.
- Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) zeigte sich hinsichtlich der vaskulären kardialen Morbidität (Revaskularisierungen) kein statistisch signifikanter Unterschied (3 / 165 vs. 0 / 160 Patienten mit Ereignis, p = 0,091).
- Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei als hoch bewertet, da Patienten, die die Studie abgebrochen haben, nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden und zudem ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (Ezetimibgruppe: 5 % Studienabbrecher, Nicotinsäuregruppe: 14 % Studienabbrecher). Daten zur zerebralen sowie zur nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.
- Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße vaskuläre Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

Kombinierte Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität

- Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den kombinierten Endpunkt (10 / 357 vs. 7 / 363 Patienten mit Ereignis, p = 0,464) bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung.
- Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) erlitten mehr Patienten aus der Ezetimibgruppe als aus der Nicotinsäuregruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts bestehend aus Tod aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (9 / 165 vs. 2 / 160 Patienten mit Ereignis).
- Der beobachtete Unterschied war dabei statistisch signifikant (p = 0,04). Die zu diesem Endpunkt berichteten Daten sind allerdings nicht ausreichend ergebnissicher. Zum einen wurde in der Ergebnisdarstellung eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht berichtet („Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms“). Die Anfrage bei dem für die Studiendurchführung verantwortlichen Zentrum sowie

	bei dem Co-Sponsor der Studie (Firma Abbott) ergab keine klärende Information. Zum anderen ist die Auswertung zusätzlich auch aufgrund des großen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, und des auffälligen Unterschieds der Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (höherer Anteil an Studienabbrechern in der Nicotinsäuregruppe) als nicht ausreichend ergebnissicher anzusehen. Die Ergebnisse gingen daher nicht in die Nutzenbewertung ein. • Zusammenfassend ergab sich für die kombinierten Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** • Informationen zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen lediglich für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) vor. • Allerdings wurden keine detaillierten Ergebnisse zu dieser Zielgröße dargestellt, sondern lediglich berichtet, dass weder zu Studienbeginn noch zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war. • Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da keine Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und den durchgeführten Analysen vorliegen. • Es ergab sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure. **Unerwünschte Ereignisse:** Zusammenfassend ergab sich für die unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Schaden von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure ergab sich für diese Zielgrößen ebenfalls weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib. **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren** • Auf Basis der verfügbaren Daten zu Subgruppenmerkmalen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. **Fazit** • Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. • Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor. • Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.
G-BA, 2014 [4] **Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)**	**§ 3 Indikationen** (1) 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. (2) LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare

	Herzerkrankung, periphere arterielle Verschluss-krankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen). (3) Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Ba-sistherapeutika (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 Aktivi-täts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gemäß §§ 2 und 8. **§ 9 Auswahl des Verfahrens** (1) Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 oder bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gemäß § 3 Absatz 2 erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes. (2) Zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen. (3) Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis gemäß § 3 Absatz 3 darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.
G-BA, 2003 [5] **Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen** Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Stand: **25.07.2003**	„Schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ Iia) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien (einschließlich der Indikation Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung) • Die Indikationen schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ Iia) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien zur LDL-Apherese sind seit 1990 in den Richtlinien des Bundesausschusses vorgesehen • Die aktuelle Recherche zeigte, dass es keine validen Studien gibt, welche die LDL-Apherese in Bezug auf relevante klinische Outcome-Parameter (Morbidität wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK und Mortalität) evaluieren • Ein bestimmter Schwellenwert, auf den das LDL gesenkt werden sollte, bis zu dem eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes zu erreichen ist, ist nicht wissenschaftlich belegt • Es konnten keine Studien gefunden werden, in denen sich eines der 5 derzeit in Deutschland nach dem MPG zugelassenen Verfahren zur LDL-Apherese in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte als überlegen erwiesen hat • Für bestimmte schwere, therapierefraktäre Krankheitsverläufe sind derzeit keine therapeutischen Alternativen gesichert. Die derzeit geltenden Regelungen des Bundesausschusses zur LDL-Apherese sollten unter der Auflage beibehalten werden, dass die LDL-Apherese nur bei konventionell “austherapierten“ Patienten als ultima ratio in Frage kommen kann. Ein unzureichender Behandlungserfolg nach Statintherapie und/oder Therapie mit Cholesterin-Absorptionshemmern, ggf. auch in Kombination mit Statinen oder eine Unverträglichkeit müssen nachgewiesen sein.“
G-BA, 2011 [6] **Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX –**	I. Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend §35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V von Pitavastatin gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 gilt gemäß §35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt. II. Die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“, in Stufe 2 in Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (Banz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt

Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Pitavastatin) nach §35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 18. August 2011	geändert am 21. Juli 2011 (Banz. S. 2817), wird wie folgt neu gefasst: „Stufe: 2 Wirkstoffgruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer, Festbetragsgruppe Nr.: 1, Status: verschreibungspflichtig Wirkstoffe und Vergleichsgrößen: Atorvastatin 30,7 Atorvastatin calcium-3-Wasser Fluvastatin 57,8 Fluvastatin natrium Lovastatin 26,2 Pitavastatin 2,3 Pitavastatin hemicalcium Pravastatin 26,4 Pravastatin natrium Rosuvastatin 11,7 Rosuvastatin calcium Simvastatin 28,9 Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen, Darreichungsformen: Hartkapseln, Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten“
G-BA, 2009 [7] **Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Ezetimib**	Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zu Diät zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit • primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird, Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit • primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht, • homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten: • eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder • eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote • Hypercholesterinämie vorliegt oder das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist oder • eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.

Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

Lou L, et al. 2015 [8] **Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis**	1. Fragestellung This meta-analysis aimed to examine critically the evidence for safety by analyzing trials comparing ezetimibe–statin combination therapy with statin monotherapy.
	2. Methodik Population: patients >18 years of age diagnosed with hypercholesterolemia, whose low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were above NCEP ATP III guidelines Intervention: coadministation of ezetimibe and statins (treatment duration>4 weeks) Komparator: statin monotherapy (treatment duration>4 weeks) Endpunkt: serious adverse events, treatment discontinuations, allergic reactions or rashes, patients with alanine aminotransferase (ALT) ≥3x upper limit of normal (ULN), patients with aspartate aminotransferase (AST) ≥3x ULN, gastrointestinal adverse events, and patients with creatine kinase (CK) >10x ULN Suchzeitraum: January 2002 to April 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 RCTs/k.A. Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool, risk of bias was not used as an exclusion criterion Heterogenität: χ2 test and its results, p value and I2 statistic used, fixed-effects models used for the meta-analysis Publication bias: k.A.
	3. Ergebnisdarstellung Nur 8 der 20 Studien mit PHC-PatientInnen: • S: simvastatin; A: atorvastatin; L: lovastatin; P: pravastatin eingesetzt • Studiendauer 6 oder 12 Wochen (n = 2 bzw. 6) <u>Gesamtergebnisse</u> Coadministration of ezetimibe and statins did not result in significant increases in: • total adverse events (30% vs 29%, p=0.34), • serious adverse events (2% vs 1.6%, p=0.81), • treatment discontinuation (3.5% vs 2.9%, p=0.22), • gastrointestinal adverse events (5% vs 4%, p=0.08), • allergic reaction or rash (0.9% vs 1.3%, p=0.33), • creatine kinase(CK) >10x upper limit of normal (ULN) (0.2% vs 0.2%, p=0.86), • alanine aminotransferase(ALT) ≥3x ULN (0.5% vs 0.4%, p=0.96), • aspartate aminotransferase(AST) ≥3x ULN (0.4% vs 0.4%, p=0.58).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

	The incidence of adverse events was similar between ezetimibe–statin combination therapy and statin monotherapy, thus, we recommend combination therapy for patients with hypercholesterolemia at high risk for cardiovascular and cerebrovascular disease. *5. Hinweise durch FB Med* • *PHC-PatientInnen nicht als Subgruppe untersucht* • *Arten der PHC nicht spezifiziert* • *Komorbiditäten wie Diabetes oder KHK kein Ausschlussgrund* • *Angeben zu CoI und Finanzierung fehlen*
Jiang Z, et al. 2014 [9] **Efficacy and Safety of Pitavastatin Versus Simvastatin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**	1. Fragestellung The present study represents, to the best of our knowledge, the first systematic review and meta-analysis to examine both the efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin.
	2. Methodik Population: patients with **primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia** (without co-mobidities) Intervention: pitavastatin Komparatoren: simvastatin Endpunkte: LDL-C, TC, TG and HDL-C Suchzeitraum: bis Januar 2014 Anzahl der eingeschlossenen Studien: 5 RCTs/k.A. Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias Heterogenitätsanalysen: determined by the Chi-square test, fixed-effects model if I2 value was ≤50 %, random-effects model if I2 statistic was >50 % Publication bias: funnel plot used
	3. Ergebnisdarstellung • two studies compared 20 mg simvastatin with 2 mg pitavastatin • three trials compared 40 mg simvastatin with 4 mg pitavastatin • metaanalysis included 4 RCTs/1 468 subjects • similar efficacy of pitavastatin (versus simvastatin) in lowering LDL-C: mean difference -0.09 %; 95 % CI -0.21 to 0.02 • Pitavastatin also had similar effects to simvastatin on other major aspects of plasma lipids, including TC, TG and HDL-C • most common adverse events: headache, nasopharyngitis, gastrointestinal symptoms, transaminase elevation, constipation, myalgia • none of the adverse effects differed significantly between groups • numbers of serious adverse events and discontinuations of intervention were higher in studies with higher dosage
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In clinical trials, pitavastatin was comparable to simvastatin in both efficacy and safety profile. Large scale, high-quality observational studies are required to determine

	whether the advantage of pitavastatin in metabolism profiles could be translated into noticeable benefits. *5. Hinweise durch FB Med* • *study supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (Grant number 81370375 to Ding Zhi Fang)* • *no conflicts of interest to disclose* • *Arten der PHC nicht spezifiziert* • *Endpunkte nicht offensichtlich patientenrelevant, Validität als Surrogatendpunkte nicht diskutiert*
Guo J, et al. 2012 [10] **Meta-Analysis of Safety of the Coadministration of Statin With Fenofibrate in Patients With Combined Hyperlipidemia**	1. Fragestellung The present study tested the safety of coadministration of statin with fenofibrate.
	2. Methodik Population: **combined hyperlipidemia** Intervention: statin-fenofibrate combination therapy Komparatoren: statin monotherapy Endpunkte: adverse events during follow-up including discontinuation because of any adverse event, any adverse events, adverse events related to study drug, serious adverse events, adverse liver events, adverse muscle events Suchzeitraum: bis März 2011 Anzahl der eingeschlossenen Studien: 6 Studien/1 628 subjects Qualitätsbewertung der Studien: data on study quality collected (allocation, blinded issues, rate of patients lost to follow-up) Heterogenitätsanalysen: Q and I2 statistics used, fixed-effects metaanalysis models used Publication bias. k.A.
	3. Ergebnisdarstellung • Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin used • discontinuation attributed to any adverse events (six trials): 4.5% vs. 3.1 %, p = 0.20 • any adverse events (five trials): 42% vs. 41%, p = 0.82 • adverse events related.to study drug (three trials): 10.9% vs. 11.0%, p = 0.95 • serious adverse events (four trials): 2.0% vs. 1.5%, p = 0.71 • Incidence of alanine aminotransferase and/or aspartate aminotransferase >3 times upper limit of normal in the combination therapy arm was significantly higher than in the statin monotherapy arm (3.1% vs. 0.2%, p = 0.0009) • no case of myopathy or rhabdomyolysis was reported
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, statin-fenofibrate combination therapy was tolerated as well as statin monotherapy. Physicians should consider statin-fenofibrate combination therapy to treat patients with mixed dyslipidemia. *5. Hinweise durch FB Med* • *Nur in PubMed gesucht*

	• *Keine Angaben zu CoI und Finanzierung*
Zechmeister I, et al. 2009 [11] **Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie**	6. Fragestellung Ist die LDL-Apherese bei Patienten bei Patienten mit familiärer und therapierefraktärer Hypercholesterinämie eine wirksame und sichere Alternative zur alleinigen medikamentösen Therapie inkl. diätetischer Maßnahmen?
	7. Methodik Population: Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie **homozygoter und therapierefraktärer heterozygoter** Ausprägung Intervention: LDL-Apherese (+ medikamentöse Lipidsenkung) nach folgenden Verfahren: • Dextransulfatverfahren • Immunadsorption • Lipidfiltration • Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) • Direkte Adsorption von Lipoproteinen aus Vollblut (DALI) Komparator: medikamentöse Therapie inkl. Diät Endpunkte: Kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, Senkung des LDL, Nebenwirkungen Suchzeitraum: bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/k.A. Qualitätsbewertung der Studien: Die Beurteilung der internen Validität der Studien basiert auf dem Internen Manual des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (LBI-HTA), GRADE
	8. Ergebnisdarstellung • keine Primärstudien mit der Kontrollintervention „nur medikamentöse Lipidsenkung“, die die gewählten Endpunkte untersuchen, gefunden • drei unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien, vier Zeitserien und drei öffentlich finanzierte systematische Übersichtsarbeiten* (mit insgesamt 23 Primärstudien, auch älteren Datums) eingeschlossen • angewendete Apheresetechniken unterschiedlich, am häufigsten DALI- und Dextransulfatverfahren • Frage nach der Wirksamkeit der Lipidapherese in Bezug auf klinische Endpunkte nicht verlässlich zu beantworten, zentrale Probleme: fehlende Kontrollgruppen, Verwendung von Surrogatparametern (insbesondere Reduktion des LDL-Spiegels) • hinsichtlich Lebensqualität weisen Angaben zur Angina-pectoris-Symptomatik auf eine Verbesserung hin, Darstellung sehr allgemein ohne Anwendung konkreter Lebensqualitätsinstrumente, Verlässlichkeit aus o.g. Gründen eingeschränkt • in den Übersichtsarbeiten vereinzelt kontrollierte Studien älteren Datums vorhanden, untersuchen jedoch nicht die definierten Outcomes, ältere Studien, die relevante klinische Endpunkte berücksichtigen, sind von eingeschränkter Qualität, Frage nach Wirksamkeit auch hier nicht verlässlich zu beantworten, Verbesserung der Symptomatik als möglich, aber nicht gesichert beschrieben • häufigst genannte Nebenwirkungen (1–13% der durchgeführten

	Einzelbehandlungen): vorübergehende Übelkeit und Erbrechen sowie Hypotonie • schwerere Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Schock: bezogen auf alle Behandlungen selten beschrieben (< 1%) • Einschätzung allgemeiner Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt unsicher • in betreffenden Studien weniger kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Revaskularisationen in Apheresegruppen im Vergleich zur medikamentösen Behandlung, Ergebnisse nicht signifikant, Aussagekraft zusätzlich durch mögliches „confounding“ eingeschränkt * Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2003, DeMott 2008, Moga 2004
	9. Anmerkungen/Fazit der Autoren Die vorhandene Evidenz deutet auf einen möglichen Nettonutzen der evaluierten Intervention bei der Morbidität und Mortalität koronarer Herzerkrankungen hin, die Qualität der Evidenz ist jedoch insgesamt sehr niedrig. *10. Hinweise durch FB Med* • *erstellt im Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich* • *Studienpopulationen heterogen (z.B. teilweise nur Personen mit homozygoter oder heterozygoter Hypercholesterinämie, teilweise auch andere Formen von Hypercholesterinämie)*

DeMott K, et al. 2008 [12] **NICE** Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia (CG71)	Fragestellung(en) 7. What is the effectiveness of aggressive (maximal) cholesterol lowering in people with FH using pharmacological therapy? 8. What is the effectiveness in improving outcome in individuals with FH of the following monotherapy i.e.: • Statins versus placebo • Resins versus placebo • Niacin versus placebo • Fibrates versus placebo • Fish oils (omega 3 fatty oils) versus placebo • Ezetimibe versus placebo in improving outcome in individuals with FH? 9. What is the effectiveness of the following adjunctive pharmacotherapy with statins in individuals with FH: • Statins and resins • Statins and niacin • Statins and fibrates • Statins and fish oils • Statins and resins with nicotinic acid • Statins and ezetimibe? 10. What is the clinical and cost effectiveness of the following interventions to reduce LDL cholesterol and improve outcome in people with either heterozygous FH or homozygous FH: • Apheresis alone versus no intervention/usual care • Apheresis and drug therapy versus drug therapy alone • Plasmapheresis & drug therapy versus drug therapy alone • Ileal bypass versus no intervention (heterozygote) • Apheresis versus plasmapheresis
	Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und informale Konsensusprozesse - eigene Checklisten – externes und internes Konsultationsverfahren – Update: Following the recent surveillance review which checks the need to update CG71, this guideline should not be updated at this time. This guideline will be checked again for update at its scheduled time point (Next review date: September 2016) – Suchzeitraum: bis Ende 2007 – *Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:* • *Empfehlungen nicht mit Literaturstellen verknüpft intransparente Darstellung)* LoE: siehe Anhang dieser Synopse GoR: schlagen sich in den Formulierungen wider “To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no

	longer assigns grades to recommendations." Sonstige methodische Hinweise 2.11.2 Related NICE Guidance … Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE technology appraisal 132 (2007). Available from www.nice.org.uk/TA132 (siehe unten in dieser Synopse) ...
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise (aus der html-basierten online-Version) **1.1 Diagnosis** 1.1.5 Healthcare professionals should consider a clinical diagnosis of homozygous FH in adults with a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration greater than 13 mmol/l and in children/young people with an LDL-C concentration greater than 11 mmol/l. All people with a clinical diagnosis of homozygous FH should be offered referral to a specialist centre. 1.1.16 In children at risk of homozygous FH because of two affected parents or because of the presence of clinical signs, for example, cutaneous lipid deposits (xanthomata), LDL-C concentration should be measured before the age of 5 years or at the earliest opportunity thereafter. If the LDL-C concentration is greater than 11 mmol/l then a clinical diagnosis of homozygous FH should be considered. **1.3.1 Drug treatment** Adults 1.3.1.2 Statins should be the initial treatment for all adults with FH. 1.3.1.6 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia who would otherwise be initiated on statin therapy but who are unable to do so because of contraindications to initial statin therapy. 1.3.1.7 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia who are intolerant to statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.11). 1.3.1.8 Ezetimibe, coadministered with initial statin therapy, is recommended as an option for the treatment of adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia who have been initiated on statin therapy when: • serum total or LDL-C concentration is not appropriately controlled (as defined in recommendation 1.3.1.10) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.11) and • consideration is being given to changing from initial statin therapy to an alternative statin. 1.3.1.10 For the purposes of this guidance, appropriate control of cholesterol concentrations should be based on individualised risk assessment in accordance with national guidance on the management of cardiovascular disease for the relevant populations. 1.3.1.11 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy should be defined as the presence of clinically significant adverse effects from statin therapy

	that are considered to represent an unacceptable risk to the patient or that may result in compliance with therapy being compromised. Adverse effects include evidence of new-onset muscle pain (often associated with levels of muscle enzymes in the blood indicative of muscle damage), significant gastrointestinal disturbance or alterations of liver function tests. 1.3.1.15 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), nicotinic acid, or a fibrate to reduce their LDL-C concentration. 1.3.1.16 The decision to offer treatment with a bile acid sequestrant (resin), nicotinic acid or a fibrate in addition to initial statin therapy should be taken by a specialist with expertise in FH. 1.3.1.17 Healthcare professionals should exercise caution when adding a fibrate or nicotinic acid to a statin because of the risk of muscle-related side effects (including rhabdomyolysis). Gemfibrozil and statins should not be used together. 1.3.1.18 Adults with FH who are prescribed nicotinic acid should be offered advice on strategies that reduce flushing. Such advice should include taking low initial doses with meals and/or aspirin 30 minutes before the first daily dose. Children and young people 1.3.1.20 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. 1.3.1.22 When the decision to initiate lipid-modifying drug therapy has been made in children and young people, statins should be the initial treatment. Healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should choose a statin that is licensed for use in the appropriate age group. 1.3.1.23 Statin therapy for children and young people with FH should usually be prescribed at the doses specified in the 'British national formulary (BNF) for children'. 1.3.1.24 In exceptional instances, for example, when there is a family history of coronary heart disease in early adulthood, healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should consider offering: • a higher dose of statin than is licensed for use in the appropriate age group, and/or • more than one lipid-modifying drug therapy, and/or • lipid-modifying drug therapy before the age of 10 years. 1.3.1.25 In children and young people with homozygous FH, LDL-C concentration may be lowered by lipid-modifying drug therapy and this should be considered before LDL apheresis (see section 1.3.3). 1.3.1.26 In children and young people with FH who are intolerant of statins, healthcare professionals should consider offering other lipid-modifying drug therapies capable of reducing LDL-C concentration (such as bile acid sequestrants [resins], fibrates or

	ezetimibe). Adults and children/young people 1.3.1.29 Healthcare professionals should consider offering fat-soluble vitamin (vitamins A, D and K) and folic acid supplementation for adults or children/young people with FH who are receiving long-term treatment with bile acid sequestrants (resins). 1.3.1.31 When the decision has been made to offer adults or children/young people with FH treatment with a statin, baseline liver and muscle enzymes (including transaminases and creatine kinase, respectively) should be measured before initiation of therapy. However, people with raised liver or muscle enzymes should not routinely be excluded from statin therapy. **1.3.3 Specialist treatment** LDL-lowering apheresis 1.3.3.1 Healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of adults and children/young people with homozygous FH (see recommendations 1.1.5 and 1.1.16). The timing of initiation of LDL apheresis should depend on factors such as the person's response to lipid-modifying drug therapy and presence of coronary heart disease. 1.3.3.2 In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with heterozygous FH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham. 2013 [13] AMG 145 for hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia Anm FB Med: AMG 145 = Evolocumab	Target Group • Primary hyperlipidaemia: heterozygous familial (He-FH) and non-familial forms – alone or in combination with a statin. • Mixed dyslipidaemia – alone or in combination with a statin. • Primary homozygous familial hypercholesterolaemia (Ho-FH) – as adjunct to other lipid-lowering therapies (e.g. statins or LDL apheresis). EXISTING COMPARATORS and TREATMENTS Guidelines recommend that patients with primary hyperlipidaemia should undergo a formal risk assessment (such as the Framingham risk equation) to ascertain their risk of developing CVD. This incorporates factors such as the patient's age, sex, systolic blood pressure, TC, HDL-C, smoking status, and left ventricular hypertrophy. For those patients judged to be at high risk, the first step is to instigate lifestyle changes including dietary modification, smoking cessation, and exercise if possible. Drug therapy, may be considered where this is ineffective, or in patients with FH. Current pharmacological treatment options for hyperlipidaemia in the primary prevention of CVD include: • Statin therapy – statins licensed for use in the UK include: o Simvastatin o Pravastatin o Fluvastatin o Atorvastatin o Rosuvastatin • Ezetimibe – if the patient has contraindications or is intolerant to statins. May be used in combination with statins if serum total LDL-C concentration is not appropriately controlled. Current treatment options for hyperlipidaemia in the secondary prevention of CVD include: • Statins. • Nicotinic acid with an anti-flushing agent such as laropiprant, in combination with a statin or as monotherapy. • Fibrates and anion exchange resins – for severe isolated hypertriglyceridaemia (TG >10 mmol/L) but where this co-exists with hypercholesterolaemia (i.e. in mixed hyperlipidaemia), LDL-reduction remains the priority and thus statins tend to remain first-line. May be considered for secondary prevention in people with CVD who are unable to tolerate statins or in FH in combination with a statin. • Specialist treatment for Ho-FH, and in exceptional cases, for He-FH. o LDL lowering apheresis may be given in the event of an inadequate response to lipid modifying drug therapy. o Liver transplantation after lipid modifying drug therapy and LDL apheresis. IMPACT – SPECULATIVE • reduced LDL-C levels and dyslipidaemia resulting in decreased risk of CVD • need for SC injections. Training required for patients and staff. Some patients may be unable to self-administer (expert clinical opinion)
AkdÄ. 2012 [14] Arzneiverordnung in der Praxis (AVP): Fettstoffwechsel-	**Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen** <u>Kinder und Jugendliche</u> • absolute Indikation zur lipidsenkenden Therapie besteht bei klinischen Komplikationen (familiäre Hypercholesterinämie, vor allem in homozygoter Merkmalsform)

störungen	• wegen Risiken einer hochwirksamen Langzeittherapie im Kindesalter wird Indikation zur medikamentösen Behandlung in der Regel erst ab dem zehnten Lebensjahr gestellt (bei Mädchen üblicherweise nach der Menarche), wenn vorangehende fettreduzierte Diät (sechs bis zwölf Monate) nicht erfolgreich war • **Statine** auch bei Kindern als Mittel der ersten Wahl • aus Erwachsenenstudien bekanntes Nebenwirkungsprofil, insbesondere kein Hinweis für nachteilige Wirkungen auf die körperliche Entwicklung • erhebliche Unsicherheit bei pädiatrischer Anwendung bezüglich Langzeitsicherheit, wenige Zulassungsstudien mit relativ geringer Anzahl pädiatrischer Patienten bei begrenzter Studiendauer (maximal zwei Jahre) nicht hinreichend aussagekräftig • zuerst alle möglichen nichtpharmakologischen Maßnahmen ausschöpfen <u>Familiäre Hypercholesterinämie</u> • sehr hohes kardiovaskuläres Risiko erfordert per se Indikationsstellung zur lipidsenkenden Behandlung • plazebokontrollierte klinische Studien kaum zu rechtfertigen – liegen nicht vor • Aussagekraft von klinischen Studien zum Vergleich verschiedener Lipidsenker bei heterozygoter FH beschränkt wegen Surrogatparametern wie die Intima-Media-Dicke • Hinweise aus Kohortenstudien unsicher • Behandlung der FH begründet sich vor allem aus Extrapolation der Ergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien zur polygenen Hypercholesterinämie • nach Leitlinie von NICE zur FH Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration von über 50 % gegenüber Ausgangswert empfohlen • Therapeutika der ersten Wahl: Statine in hoher Dosierung, • bei nicht ausreichender Wirkung kombiniert mit weiteren Lipidsenkern • Lipidapherese für medikamentös nicht ausreichend beeinflussbare, schwere Hypercholesterinämien wie z. B. die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH) und sonstige therapierefraktäre heterozygote Manifestationen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2010 [15] Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia.	Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who would otherwise be initiated on statin therapy (as per NICE guidance TA 94 in adults with non-familial hypercholesterolaemia) but who are unable to do so because of contraindications to initial statin therapy. Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who are intolerant to statin therapy. Ezetimibe, coadministered with initial statin therapy, is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who have been initiated on statin therapy (as per NICE guidance TA 94 in adults with non-familial hypercholesterolaemia) when: • serum total or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in section 1.5) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy • consideration is being given to changing from initial statin therapy to an alternative statin

Primärstudien

Eine systematische Suche nach Primärliteratur wurde nicht in Auftrag gegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 17.02.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees
2	(hyper-cholesterolem* or hyper cholesterolem* or hypercholesterolem* or hyper-cholesterolaem* or hyper cholesterolaem* or hypercholesterolaem*):ti,ab,kw
3	therapy:ti,ab,kw or therapies:ti,ab,kw or treatment*:ti,ab,kw or treat:ti,ab,kw or reduce*:ti,ab,kw or decrease:ti,ab,kw or lower:ti,ab,kw
4	(maximal lipid lowering therapy):ti,ab,kw
5	#1 or #2
6	#3 or #4
7	#6 and #5
8	#7 from 2010-2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.02.2015

#	Suchfrage
1	"hypercholesterolemia/drug therapy"
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])
3	((((((((((therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract]) OR decrease[Title/Abstract]) OR lower[Title/Abstract]) OR therapeutic*[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract])) OR ((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
8	#6 OR #7
9	(#8) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/17"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.02.2015

#	Suchfrage
1	"hypercholesterolemia"[MeSH Terms]
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
5	(#4) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/17"[PDAT])

Literatur:

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Lomitapid vom 17.03.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; www.g-ba.de/downloads/92-975-414/Nutzenbewertung_2013-12-15-D093%20Lomitapid.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid vom 5. Juni 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_BAnz.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ezetimib bei Hypercholesterinämie (Abschlussbericht A10-02). Köln (GER): IQWIG 2011; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 90).https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL_2014-07-17.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Siegburg (GER): G-BA 2003; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Pitavastatin) nach §35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 18. August 2011. Berlin (Ger): G-BA 2011; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1377/2011-08-18_35a_HMG-CoA-Reduktasehemmer_BAnz.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Ezetimib. Berlin (Ger): G-BA 2009; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1198/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_ZD.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

8. Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis. Intern Med J 2015; .

9. Jiang Z, Gong RR, Qiu L, Wang Q, Su M, Liu XJ, Hu MS, Lin J, Fang DZ. Efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Drug Investig 2014; 34 (9): 599-608.

10. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, Hou R, Qin Y. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (2): 1296-301.

11. Zechmeister I, Mathis S, Guba B, Gartlehner G. Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht. Med Klin (Munich) 2009; 104 (1): 1-9.

12. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management

of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London (UK): National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners 2008; https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3, Zugriff am 17.02.2015.

13. NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). AMG 145 for hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia. Birmingham (UK): NIHR HSC 2013; www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2030/2369.4ce30d11.AMG145_Mar13.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

14. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). AVP: Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis: Fettstoffwechselstörungen, 3 Auflage 2012; Band 39 (Sonderheft 1): -(Therapieempfehlungen).http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf, Zugriff am 17.02.2015.

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypercholesterolaemia - ezetimibe: review decision - November 2010. Review of NICE Technology Appraisal Guidance No 132; Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia (TA132). London (UK): NICE 2010; https://www.nice.org.uk/guidance/ta132/documents/ta132-hypercholesterolaemia-ezetimibe-review-update-august-2011, Zugriff am 17.02.2015.

Anhang:

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Abbildung 1: aus DeMott K, et al. 2008