



Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	42
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	63
5.3	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	83

5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH	87
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	92
5.6	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	95
5.7	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	98
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	105
5.9	Stellungnahme der Fachgesellschaften	110
D.	Anlagen.....	131
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	131
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	146

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Inclisiran ist der 1. Februar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Januar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 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 Inclisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des

pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Inclisiran 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 Inclisiran (Leqvio) gemäß Fachinformation

Leqvio 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inclisiran:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inclisiran:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Evolocumab² oder Alirocumab² oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie sind im Anwendungsgebiet zugelassen: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und die PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab.
- 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.
- Es liegen für das in diesem Verfahren zu betrachtende Anwendungsgebiet folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung vor:
 - Bempedoinsäure (Beschluss vom 15. April 2021),
 - Bempedoinsäure/Ezetimib (Beschluss vom 15. April 2021),
 - Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016; Beschluss vom 6. September 2018 – erneute Nutzenbewertung nach § 14 VerFO),

²Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

- Alirocumab (Beschluss vom 4. Mai 2016; Beschluss vom 2. Mai 2019 – erneute Nutzenbewertung nach § 14 VerfO),
- Lomitapid (Beschluss vom 27. November 2015).
- Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
 - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
 - ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
 - ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.
- Weiterhin bestehen gemäß Anlage III Nr. 35a und 35b Verordnungseinschränkungen jeweils für die verschreibungspflichtigen Wirkstoffe Evolocumab und Alirocumab in der vorliegenden Indikation. Demnach sind Evolocumab und Alirocumab je nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden sind. Dies gilt nicht für Patienten:
 - mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (*siehe Anlage III 35a. Evolocumab*) oder
 - mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung. (*siehe Anlage III 35a Evolocumab und 35b Alirocumab*).
- Therapiehinweise (AM-RL Anlage IV): der Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009) wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben. Es liegt ein Bericht des IQWiG zur Nutzenbewertung von Ezetimib (Rapid Report Version 2.0) vom 03.09.2019 vor.
- Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt in der Anlage I: *Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden* – die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-

Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, durchgeführt werden. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

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

Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.

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

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT³ eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert. Vor diesem Hintergrund werden insbesondere Fibrate nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statine-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 maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u.ä.).

Kann mit einer maximal tolerierten 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, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab dar. Evolocumab und Alirocumab können somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Option für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet

³ 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.

werden. Evolocumab, Alirocumab und LDL-Apherese stellen für die Patientengruppe b) gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inclisiran wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patientengruppe a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ergänzend zu einer Diät wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ergänzend zu einer Diät wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Leqvio mit dem Wirkstoff Inclisiran.

Inclisiran ist zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie

- 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Als Zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Evolocumab oder Alirocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 (GKV).

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Zum einen wurden nicht alle auf dem Markt verfügbaren Statine berücksichtigt. Zum anderen beruht die Beurteilung zur LDL-Zielwerterreichung ausschließlich auf einem erfassten LDL-C-Wert. Aus klinischer Sicht kann jedoch der LDL-C-Wert Schwankungen unterliegen, so dass hierfür mehrere LDL-C-Werte im Zeitverlauf notwendig gewesen wären. Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit nur einem dokumentierten LDL-C-Wert ergibt sich potenziell eine Überschätzung der Zielpopulation. Darüber hinaus war für fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten kein LDL-C-Wert dokumentiert, was zusätzlich zu den oben genannten Unsicherheiten beiträgt.

Patientengruppe a)

Trotz der oben beschriebenen Limitationen wird für die Bestimmung der Gesamtzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Obergrenze die Anzahl von insgesamt 410 915 Erwachsenen gemäß Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Vor dem Hintergrund der Limitationen des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers und aufgrund der Tatsache, dass die vorgelegten Patientenzahlen von den bereits veröffentlichten Patientenzahlen abweichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, eine

Spanne zu bilden, in der die bereits veröffentlichten Patientenzahlen berücksichtigt werden. Als Untergrenze werden daher die Angaben wie in den vorangegangenen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in den entsprechenden Patientengruppen⁴ 5⁵ 6⁶ berücksichtigt. Für die Obergrenze der hier zu betrachtenden Patientengruppe a) wird die Angabe entsprechend der gesamten GKV-Zielpopulation abzüglich ca. 21 000 Erwachsenen gemäß der Obergrenze der Patientengruppe b) zugrunde gelegt.

Patientengruppe b)

Auch in der Patientengruppe b) wird aufgrund der bereits genannten Unsicherheiten als sachgerecht angesehen, eine Spanne zu bilden.

In der Untergrenze werden die bereits veröffentlichten Patientenzahlen entsprechend berücksichtigt⁶.

In der Obergrenze werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bezüglich der Anzahl an Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die eine Verordnung von Alirocumab oder Evolocumab ermittelt wurde, zuzüglich derjenigen Erwachsenen mit einer Apherese-Behandlung aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Leqvio (Wirkstoff: Inclisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juni 2021):

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

Die Verordnungseinschränkungen für Lipidsenker gemäß Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35 sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

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 § 130a 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.

⁴ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf

⁵ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf

⁶ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/604/#beschluesse>

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: Inclisiran

Die empfohlene Dosierung von Inclisiran beträgt gemäß Fachinformation 284 mg alle 6 Monate.

Inclisiran kann dabei entweder in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind, angewendet werden.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare Statin-Dosis vorauszusetzen ist, wird exemplarisch eine Simvastatin-Therapie in einem Dosierungsbereich von näherungsweise 40 mg bis 80 mg täglich (bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen) für die Kostenkalkulation herangezogen.

Für die Kombination von Inclisiran mit anderen Lipidsenkern außer einem Statin bzw. zusätzlich zu einem Statin wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten exemplarisch Kombinationen mit Ezetimib und Colesevelam bzw. Colestyramin dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Medikamentöse lipidsenkende Therapie

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder der gemischten Dyslipidämie folgende Wirkstoffe 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 exemplarisch anhand von Simvastatin. Der Dosierungsbereich ist 5 mg bis 80 mg pro Tag. Für die Darstellung einer maximal tolerierten Statin-Therapie wurde exemplarisch Simvastatin in einem Dosierungsbereich von näherungsweise 40mg bis 80 mg berücksichtigt.

Als andere lipidsenkende Therapien stehen für die beiden Patientengruppen a) und b) Colesevelam und Colestyramin (Anionenaustauscher), sowie Ezetimib (Cholesterin-resorptionshemmer) zur Wahl.

- Anionenaustauscher: Für die Berechnung der Therapiekosten wurden sowohl die Kosten für Colesevelam als auch Colestyramin dargestellt. Die Tagesdosis von Colestyramin beträgt bei Erwachsenen 1 - 4 Beutel pro Tag, bzw. max. 6 Beutel pro Tag. Die empfohlene Tagesdosis von Colesevelam bei einer Monotherapie liegt bei 3,75 - 4,375 g (6 - 7 Tabletten), in der Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, ist die empfohlene Tagesdosis 2,5 - 3,75 g (4 - 6 Tabletten). Die Darstellung der Jahrestherapiekosten erfolgt gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ausschließlich unter Berücksichtigung der Maximaldosierung.

- Cholesterinresorptionshemmer: Ezetimib. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg pro Tag.

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind gemäß Patientengruppe b), ist Evolocumab oder Alirocumab oder die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angezeigt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter einer Monotherapie mit Evolocumab oder ggf. Kombinationstherapie mit Evolocumab mit weiteren Lipidsenkern wurde eine Dosis von 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen bzw. 420 mg alle 4 Wochen berücksichtigt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter einer Monotherapie mit Alirocumab, werden die gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierungen von entweder 75 mg Alirocumab alle zwei Wochen oder bei Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung (> 60 %) erforderlich ist, die Gabe von 150 mg (alle zwei Wochen) oder 300 mg Alirocumab (alle vier Wochen), jeweils als subkutane Gabe herangezogen.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich bis alle 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich. Die Jahrestherapiekosten für die Durchführung der LDL – Apherese setzen sich zusammen aus einer Sachkostenpauschale (869,20 € – 1.278,23 €) und der Zusatzpauschale gemäß EBM-Katalog GOP 13620 (16,58 €).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Inclisiran	Kontinuierlich, 1 x alle 182,5 Tage ⁷	2	1	2
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

⁷ Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Inclisiran	In Zyklen, 1 x alle 182,5 Tage	2	1	2
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Alirocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder	26,1	1	26,1
	oder 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Patientenpopulation a)					
Inclisiran	284 mg	284 mg	1 x 284 mg	2	2 x 284 mg
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Colesevelam ⁸	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1 460 x 625 mg - 2 190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b)					
Inclisiran	284 mg	284 mg	1 x 284 mg	2	2 x 284 mg
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁸	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg 6 x 625 mg	365	1 460 x 625 mg 2 190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL - Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁸	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1 460 x 625 mg - 2 190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

⁸ Als Kombinationstherapie: Die empfohlene Maximaldosis von Colesevelam beträgt 6 Tabletten pro Tag (3,75 g).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation b)					
Evolocumab	140 mg – 420 mg	140 mg – 420 mg	1 x 140 mg - 1 x 420 mg	13,0 – 26,1	26,1 x 140 mg - 13,0 x 420 mg
Alirocumab	75 mg – 150 mg	75 mg – 150 mg	1 x 75 mg – 1 x 150 mg	26,1	26,1 x 75 mg – 26,1 x 150 mg
	oder				
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0	13,0 x 300 mg
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam ⁸	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1 460 x 625 mg - 2 190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	3 65 x 4 g - 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LDL - Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inclisiran	1 ILO	2 896,10 €	1,77 €	162,12 €	2 732,21 €
Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,37 €	1,77 €	10,76 €	192,84 €
Colestyramin ⁹ 4g	400 GSE	53,11 €	1,77 €	3,33 €	48,01 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ezetimib9 10 mg	100 TAB	45,43 €	1,77 €	2,72 €	40,94 €
Simvastatin9 40 mg	100 FTA	21,43 €	1,77 €	0,82 €	18,84 €
Simvastatin9 80 mg	100 FTA	30,18 €	1,77 €	1,51 €	26,90 €
LDL - Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1.294,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,37 €	1,77 €	10,76 €	192,84 €
Colestyramin9 4g	400 GSE	53,11 €	1,77 €	3,33 €	48,01 €
Evolocumab 140 mg	6 PEN	1 433,63 €	1,77 €	78,76 €	1 353,10 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 551,44 €	1,77 €	85,33 €	1 464,34 €
Alirocumab 75 mg	6 ILO	1 433,63 €	1,77 €	0,00 €	1 431,86 €
Alirocumab 300 mg	3 ILO	1 551,44 €	1,77 €	0,00 €	1 549,67 €
Ezetimib9 10 mg	100 TAB	45,43 €	1,77 €	2,72 €	40,94 €
Simvastatin9 40 mg	100 FTA	21,43 €	1,77 €	0,82 €	18,84 €
Simvastatin9 80 mg	100 FTA	30,18 €	1,77 €	1,51 €	26,90 €
LDL - Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1 294,81 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, GSE = GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, ILO = Injektionslösung, PEN = Fertigpen, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inclisiran beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2021 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 Inclisiran beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2021 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 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2021 30. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Juli 2021 (BAnz AT 27.07.2021 B3), wie folgt zu ändern:

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

Inclisiran

Beschluss vom: 15. Juli 2021
In Kraft getreten am: 15. Juli 2021
BANz AT 12.08.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2020):

Leqvio 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Evolocumab¹ oder Alirocumab² oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

Studienergebnisse nach Endpunkten:2

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

Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.

²Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-13) sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

ca. 271 750 bis 389 900 Patientinnen und Patienten

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

ca. 13 000 bis 21 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Leqvio (Wirkstoff: Inclisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juni 2021):

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

Die Verordnungseinschränkungen für Lipidsenker gemäß Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35 sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inclisiran als Monotherapie	5 464,42 €
Simvastatin ³	68,77 € - 98,19 €
Colesevelam	2 346,22 €
Colestyramin	1 051,42 €
Ezetimib	149,43 €
Inclisiran in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin)	
Inclisiran + Simvastatin ³	5 533,19 € - 5 562,61 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Ezetimib	5 682,62 € - 5 712,04 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colesevelam	7 879,41 € - 7 908,83 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colestyramin	6 584,61 € - 6 614,02 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colesevelam + Ezetimib	8 028,84 € - 8 058,26 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colestyramin + Ezetimib	6 734,04 € - 6 763,46 €
Inclisiran in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin)	
Inclisiran + Ezetimib	5 613,85 €
Inclisiran + Colesevelam	7 810,64 €
Inclisiran + Colestyramin	6 515,84 €
Inclisiran + Colesevelam + Ezetimib	7 960,07 €
Inclisiran + Colestyramin + Ezetimib	6 665,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapie	
Simvastatin ³	68,77 € - 98,19 €
Colesevelam	2 346,22 €
Colestyramin	1 051,42 €
Ezetimib	149,43 €
Kombinationstherapien	
Simvastatin ³ + Ezetimib	218,20 € - 247,62 €

³ Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Simvastatin dargestellt. Simvastatin wird im täglichen Dosierungsbereich von 40 mg bis 80 mg dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Simvastatin ³ + Colesevelam	2 414,99 € - 2 444,41 €
Simvastatin ³ + Colestyramin	1 120,19 € - 1 149,60 €
Simvastatin ³ + Colesevelam + Ezetimib	2 564,42 € - 2 593,84 €
Simvastatin ³ + Colestyramin + Ezetimib	1 269,62 € - 1 299,04 €
Ezetimib + Colesevelam	2 495,65 €
Ezetimib + Colestyramin	1 200,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inclisiran als Monotherapie	5 464,42 €
Simvastatin ³	68,77 € - 98,19 €
Colesevelam	2 346,22 €
Colestyramin	1 051,42 €
Ezetimib	149,43 €
LDL-Apherese	23 118,86 € - 67 459,60 €
Inclisiran + LDL-Apherese	28 583,28 € - 72 924,02 €
Inclisiran in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin) inklusive LDL-Apherese	
Inclisiran + Simvastatin ³ + LDL-Apherese	28 652,05 € - 73 022,21 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Ezetimib + LDL-Apherese	28 801,48 € - 73 171,64 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colesevelam + LDL-Apherese	30 998,27 € - 75 368,43 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colestyramin + LDL-Apherese	29 703,47 € - 74 073,62 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colesevelam + LDL-Apherese	31 147,70 € - 75 517,86 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 852,90 € - 74 223,06 €
Inclisiran in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin) inklusive LDL-Apherese	
Inclisiran + Ezetimib + LDL-Apherese	28 732,71 € - 73 073,45 €
Inclisiran + Colesevelam + LDL-Apherese	30 929,50 € - 75 270,24 €
Inclisiran + Colestyramin + LDL-Apherese	29 634,70 € - 73 975,44 €
Inclisiran + Ezetimib + Colesevelam + LDL-Apherese	31 078,93 € - 75 419,67 €
Inclisiran + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 784,13 € - 74 124,87 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
Evolocumab als Monotherapie	5 885,99 € - 6 345,47 €
Alirocumab als Monotherapie	6 228,59 € - 6 715,24 €
LDL-Apherese	23 118,86 € - 67 459,60 €
Evolocumab ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive Statin)	
Evolocumab ggf. + Simvastatin ³	5 954,75 € - 6 443,66 €
Evolocumab ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib	6 104,18 € - 6 593,09 €
Evolocumab ggf. + Simvastatin ³ + Colesevelam	8 300,97 € - 8 789,88 €
Evolocumab ggf. + Simvastatin ³ + Colestyramin	7 006,17 € - 7 495,08 €
Evolocumab ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colesevelam	8 450,40 € - 8 939,31 €
Evolocumab ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colestyramin	7 155,60 € - 7 644,51 €
Evolocumab ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
Evolocumab ggf. + Ezetimib	6 035,42 € - 6 494,90 €
Evolocumab ggf. + Colesevelam	8 232,21 € - 8 691,69 €
Evolocumab ggf. + Colestyramin	6 937,40 € - 7 396,89 €
Evolocumab ggf. + Ezetimib + Colesevelam	8 381,64 € - 8 841,12 €
Evolocumab ggf. + Ezetimib + Colestyramin	7 086,84 € - 7 546,32 €
Alirocumab ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive Statin)	
Alirocumab ggf. + Simvastatin ³	6 297,36 € - 6 813,42 €
Alirocumab ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib	6 446,79 € - 6 962,85 €
Alirocumab ggf. + Simvastatin ³ + Colesevelam	8 643,58 € - 9 159,64 €
Alirocumab ggf. + Simvastatin ³ + Colestyramin	7 348,78 € - 7 864,84 €
Alirocumab ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colesevelam	8 793,01 € - 9 309,07 €
Alirocumab ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colestyramin	7 498,21 € - 8 014,27 €
Alirocumab ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
Alirocumab ggf. + Ezetimib	6 378,02 € - 12 329,09 €
Alirocumab ggf. + Colesevelam	8 574,81 € - 9 061,46 €
Alirocumab ggf. + Colestyramin	7 280,01 € - 7 766,66 €
Alirocumab ggf. + Ezetimib + Colesevelam	8 724,24 € - 9 210,89 €
Alirocumab ggf. + Ezetimib + Colestyramin	7 429,44 € - 7 916,09 €
LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive mit Statin)	
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ³	23 187,63 € - 67 557,79 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib	23 337,06 € - 67 707,22 €

LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ³ + Colesevelam	23 450,48 € - 69 904,01 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ³ + Colestyramin	24 239,05 € - 68 609,20 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colesevelam	25 683,28 € - 70 053,44 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colestyramin	24 388,48 € - 68 758,64 €
LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib	23 268,29 € - 67 609,03 €
LDL-Apherese ggf. + Colesevelam	25 465,08 € - 69 805,82 €
LDL-Apherese ggf. + Colestyramin	24 170,28 € - 68 511,02 €
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib + Colesevelam	25 614,51 € - 69 955,25 €
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib + Colestyramin	24 319,71€ - 68 660,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Inclisiran
(primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 1. Juli 2021 (BAnz AT 27.07.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

Inclisiran

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2020):

Leqvio 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
- Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Evolocumab¹ oder Alirocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

- a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
- Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

¹ Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-13) sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.
ca. 271 750 bis 389 900 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab oder Alirocumab) ausgeschöpft worden sind
ca. 13 000 bis 21 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Leqvio (Wirkstoff: Inclisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juni 2021):

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

Die Verordnungseinschränkungen für Lipidsenker gemäß Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nummer 35 sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inclisiran als Monotherapie	5 464,42 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Simvastatin ³	68,77 € – 98,19 €
Colesevelam	2 346,22 €
Colestyramin	1 051,42 €
Ezetimib	149,43 €
Inclisiran in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin)	
Inclisiran + Simvastatin ³	5 533,19 € – 5 562,61 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Ezetimib	5 682,62 € – 5 712,04 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colesevelam	7 879,41 € – 7 908,83 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colestyramin	6 584,61 € – 6 614,02 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colesevelam + Ezetimib	8 028,84 € – 8 058,26 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colestyramin + Ezetimib	6 734,04 € – 6 763,46 €
Inclisiran in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin)	
Inclisiran + Ezetimib	5 613,85 €
Inclisiran + Colesevelam	7 810,64 €
Inclisiran + Colestyramin	6 515,84 €
Inclisiran + Colesevelam + Ezetimib	7 960,07 €
Inclisiran + Colestyramin + Ezetimib	6 665,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapie	
Simvastatin ³	68,77 € – 98,19 €
Colesevelam	2 346,22 €
Colestyramin	1 051,42 €
Ezetimib	149,43 €
Kombinationstherapien	
Simvastatin ³ + Ezetimib	218,20 € – 247,62 €
Simvastatin ³ + Colesevelam	2 414,99 € – 2 444,41 €
Simvastatin ³ + Colestyramin	1 120,19 € – 1 149,60 €
Simvastatin ³ + Colesevelam + Ezetimib	2 564,42 € – 2 593,84 €
Simvastatin ³ + Colestyramin + Ezetimib	1 269,62 € – 1 299,04 €
Ezetimib + Colesevelam	2 495,65 €
Ezetimib + Colestyramin	1 200,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inclisiran als Monotherapie	5 464,42 €
Simvastatin ³	68,77 € – 98,19 €
Colesevelam	2 346,22 €
Colestyramin	1 051,42 €
Ezetimib	149,43 €
LDL-Apherese	23 118,86 € – 67 459,60 €
Inclisiran + LDL-Apherese	28 583,28 € – 72 924,02 €
Inclisiran in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin) inklusive LDL-Apherese	
Inclisiran + Simvastatin ³ + LDL-Apherese	28 652,05 € – 73 022,21 €

³ Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Simvastatin dargestellt. Simvastatin wird im täglichen Dosierungsbereich von 40 mg bis 80 mg dargestellt.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Inclisiran + Simvastatin ³ + Ezetimib + LDL-Apherese	28 801,48 € – 73 171,64 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colesevelam + LDL-Apherese	30 998,27 € – 75 368,43 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Colestyramin + LDL-Apherese	29 703,47 € – 74 073,62 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colesevelam + LDL-Apherese	31 147,70 € – 75 517,86 €
Inclisiran + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 852,90 € – 74 223,06 €
Inclisiran in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin) inklusive LDL-Apherese	
Inclisiran + Ezetimib + LDL-Apherese	28 732,71 € – 73 073,45 €
Inclisiran + Colesevelam + LDL-Apherese	30 929,50 € – 75 270,24 €
Inclisiran + Colestyramin + LDL-Apherese	29 634,70 € – 73 975,44 €
Inclisiran + Ezetimib + Colesevelam + LDL-Apherese	31 078,93 € – 75 419,67 €
Inclisiran + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 784,13 € – 74 124,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
Evolocumab als Monotherapie	5 885,99 € – 6 345,47 €
Alirocumab als Monotherapie	6 228,59 € – 6 715,24 €
LDL-Apherese	23 118,86 € – 67 459,60 €
Evolocumab gegebenenfalls + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive Statin)	
Evolocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³	5 954,75 € – 6 443,66 €
Evolocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib	6 104,18 € – 6 593,09 €
Evolocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Colesevelam	8 300,97 € – 8 789,88 €
Evolocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Colestyramin	7 006,17 € – 7 495,08 €
Evolocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colesevelam	8 450,40 € – 8 939,31 €
Evolocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colestyramin	7 155,60 € – 7 644,51 €
Evolocumab gegebenenfalls + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
Evolocumab gegebenenfalls + Ezetimib	6 035,42 € – 6 494,90 €
Evolocumab gegebenenfalls + Colesevelam	8 232,21 € – 8 691,69 €
Evolocumab gegebenenfalls + Colestyramin	6 937,40 € – 7 396,89 €
Evolocumab gegebenenfalls + Ezetimib + Colesevelam	8 381,64 € – 8 841,12 €
Evolocumab gegebenenfalls + Ezetimib + Colestyramin	7 086,84 € – 7 546,32 €
Alirocumab gegebenenfalls + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive Statin)	
Alirocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³	6 297,36 € – 6 813,42 €
Alirocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib	6 446,79 € – 6 962,85 €
Alirocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Colesevelam	8 643,58 € – 9 159,64 €
Alirocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Colestyramin	7 348,78 € – 7 864,84 €
Alirocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colesevelam	8 793,01 € – 9 309,07 €
Alirocumab gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colestyramin	7 498,21 € – 8 014,27 €
Alirocumab gegebenenfalls + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
Alirocumab gegebenenfalls + Ezetimib	6 378,02 € – 12 329,09 €
Alirocumab gegebenenfalls + Colesevelam	8 574,81 € – 9 061,46 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Alirocumab gegebenenfalls + Colestyramin	7 280,01 € – 7 766,66 €
Alirocumab gegebenenfalls + Ezetimib + Colesevelam	8 724,24 € – 9 210,89 €
Alirocumab gegebenenfalls + Ezetimib + Colestyramin	7 429,44 € – 7 916,09 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive mit Statin)	
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ³	23 187,63 € – 67 557,79 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib	23 337,06 € – 67 707,22 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Colesevelam	23 450,48 € – 69 904,01 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Colestyramin	24 239,05 € – 68 609,20 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colesevelam	25 683,28 € – 70 053,44 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ³ + Ezetimib + Colestyramin	24 388,48 € – 68 758,64 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib	23 268,29 € – 67 609,03 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Colesevelam	25 465,08 € – 69 805,82 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Colestyramin	24 170,28 € – 68 511,02 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib + Colesevelam	25 614,51 € – 69 955,25 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib + Colestyramin	24 319,71 € – 68 660,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Januar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Inclisiran eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) - Ge



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Inclisiran
- **Handelsname:** Leqvio
- **Therapeutisches Gebiet:** primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-640)

Modul 1

(pdf 169,26 kB)

Modul 2

(pdf 527,29 kB)

Modul 3

(pdf 909,59 kB)

Modul 4

(pdf 643,92 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 8,58 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) - Ge Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Inclisiran (Leqvio®)

Leqvio 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Inclisiran, zusätzlich zur diätetischen Therapie ist:

1. Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:
 - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2. Erwachsene primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind:
 - Evolocumab* oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

* Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

Stand der Information: Oktober 2020

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 03.05.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 558,47 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
 - Mündliche Anhörung: 08.06.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Inclisiran - 2021-02-01-D-640*). 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 08.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.06.2021 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	25.05.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	25.05.2021
Novo Nordisk Pharma GmbH	06.05.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.05.2021
Amgen GmbH	19.05.2021
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21.05.2021
Daichi Sankyo Deutschland GmbH	21.05.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2021
<ul style="list-style-type: none"> • Dt. Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK) • D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. • Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) • Dt. Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) • Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) • Dt. Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folge-erkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) • Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) 	25.05.2021

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
Novartis Pharma GmbH						
Tobisch, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Diwischek, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Klebs, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wasmuth, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Wille, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Knerr-Rupp, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schwedler, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Löffler, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Schmid, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Stein, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Tabbert-Zitzler, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Philipp, Fr. Dr.	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Stahlberg, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fachgesellschaften						
Dt. Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK)						
Landmesser, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Laufs, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	ja	nein
D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.						
Klose, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
März, Hr. Prof. Dr.						
Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)						
Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Dt. Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)						
Merkel, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)						
Sauerbruch, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	ja	nein
DGFF						
Vogt, Fr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
Schettler, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Inclisiran (Leqvio®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.02.2021 hat auf Grundlage des von der Novartis Pharma GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Inclisiran nach § 35a SGB V begonnen.

Am 03.05.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1101) zur Dossierbewertung von Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu den folgenden Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Mindestdauer der zu berücksichtigenden Studien**
- **Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mindestdauer der zu berücksichtigenden Studien</p> <p>Auf Seite 6 des IQWiG-Berichts stellt das IQWiG dar: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine kürzere Mindestdauer von 24 Wochen benennt.“</p> <p>Wir sind der Ansicht, dass für die Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen Studien mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten herangezogen werden sollten, wie dies auch in anderen Verfahren getan wurde.</p> <p>In diesem Fall führt das abweichende Vorgehen jedoch zu keinen Unterschieden bei der Identifikation geeigneter Studien.</p> <p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Die Darstellung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird in der Stellungnahme umfassender beschrieben. Dies betrifft vor allem die Herleitung der Patientenzahl in der Fragestellung 2, da wir den G-BA um den Beschluss einer Verordnungseinschränkung gebeten haben, wie er sie analog für Alirocumab und Evolocumab nach deren erster Nutzenbewertung beschlossen hat.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Zum einen wurden nicht alle auf dem Markt verfügbaren Statine berücksichtigt. Zum anderen beruht die Beurteilung zur LDL-Zielwerterreichung ausschließlich auf einem erfassten LDL-C-Wert.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Seite 19 des IQWiG-Berichts merkt das IQWiG an: „Die Hochrechnung der Ärztinnen und Ärzte wurde vom pU beschrieben, ist aber inhaltlich nicht eindeutig nachvollziehbar. Es ist nicht nachvollziehbar, wie der Faktor für das Ärzte-Hopping (18,6 %) bestimmt wurde.“</p> <p>Da die Hochrechnung auf denjenigen Praxen beruht, in denen die Patientinnen und Patienten versorgt werden, führen Patientinnen und Patienten, die in mehreren Praxen behandelt werden (z. B. Wochenendpendlerinnen und -pendler, Arztbesuche in der Nähe der Arbeitsstätte, Aufsuchen einer allgemeinmedizinischen Praxis und zusätzlich einer oder eines hausärztlich tätigen Internistin oder Internisten aufgrund einer speziellen Zusatzbezeichnung, etc.) zu Doppelzählungen. Der Datenanbieter IQVIA hat seinen Datensatz daraufhin untersucht, welcher Anteil an Doppelzählungen zu korrigieren ist, und hat den im Dossier genannten Faktor von 18,6 % identifiziert. Dieser konkrete Hoppingfaktor wurde auf Grundlage von Rezeptdaten aus Apothekenrechenzentren berechnet. Diese anonymisierten Rezeptdaten enthalten longitudinale Werte, womit sich der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Verordnungen von verschiedenen Ärztinnen und Ärzten der gleichen Fachgruppe ermitteln</p>	<p>Aus klinischer Sicht kann jedoch der LDL-C-Wert Schwankungen unterliegen, so dass hierfür mehrere LDL-C-Werte im Zeitverlauf notwendig gewesen wären. Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit nur einem dokumentierten LDL-C-Wert ergibt sich potenziell eine Überschätzung der Zielpopulation. Darüber hinaus war für fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten kein LDL-C-Wert dokumentiert, was zusätzlich zu den oben genannten Unsicherheiten beiträgt.</p> <p><u>Patientengruppe a)</u></p> <p>Trotz der oben beschriebenen Limitationen wird für die Bestimmung der Gesamtzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Obergrenze die Anzahl von insgesamt 410 915 Erwachsenen gemäß Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Limitationen des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers und aufgrund der Tatsache, dass die vorgelegten Patientenzahlen von den bereits veröffentlichten Patientenzahlen abweichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, eine Spanne zu bilden, in der die bereits veröffentlichten Patientenzahlen berücksichtigt werden. Als Untergrenze werden daher die Angaben wie in den vorangegangenen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in den entsprechenden Patientengruppen¹, ², ³ berücksichtigt. Für die Obergrenze der hier zu betrachtenden</p>

1 https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf

2 https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf

3 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/604/#beschluesse>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lässt. Auf Grundlage dieser Auswertung wurde für die herangezogene Fachgruppe ein Hoppingfaktor von nach wie vor 18,6 % - bezogen auf einen rollierenden 12-Monatszeitraum - angenommen. Für die Berechnung des Hoppingfaktors wurden Patientenpopulationen aus vier großen Therapiegebieten herangezogen (1).</p> <p>Auf Seite 19 des IQWiG-Berichts merkt das IQWiG an: „Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie (Schritt 1) beträgt 2.483.520. Dies ist deutlich weniger als in Vorgängerdossiers [21-24], in denen jeweils über 5 Millionen Patientinnen und Patienten in diesem Schritt angegeben werden.“</p> <p>Diese Diskrepanz kann durch unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Patientenselektion bedingt sein. Im Dossier zur ersten Bewertung von Alirocumab (2) ist beschrieben: „In die Analyse wurden nur Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen eingeschlossen, die über eine gesicherte Diagnose (ICD-10: E78 - Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien) definiert worden sind.“ Für unsere Analyse wurden strengere Kriterien angelegt, da mindestens zwei gesicherte Diagnosen im Analysezeitraum vorliegen mussten. So ist das Vorliegen mindestens zweier gesicherter Diagnosen auch im Risikostrukturausgleich erforderlich (3). Ferner wurde z. B. die ICD-10 E78.8 (Sonstige Störungen des Lipoproteinstoffwechsels) von uns nicht herangezogen, da hierunter vermutlich überwiegend</p>	<p>Patientengruppe a) wird die Angabe entsprechend der gesamten GKV-Zielpopulation abzüglich ca. 21 000 Erwachsenen gemäß der Obergrenze der Patientengruppe b) zugrunde gelegt.</p> <p><u>Patientengruppe b)</u></p> <p>Auch in der Patientengruppe b) wird aufgrund der bereits genannten Unsicherheiten als sachgerecht angesehen, eine Spanne zu bilden.</p> <p>In der Untergrenze werden die bereits veröffentlichten Patientenzahlen entsprechend berücksichtigt⁶.</p> <p>In der Obergrenze werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bezüglich der Anzahl an Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die eine Verordnung von Alirocumab oder Evolocumab ermittelt wurde, zuzüglich derjenigen Erwachsenen mit einer Apherese-Behandlung aufgrund einer schweren Hypercholesterinämie.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheiten kodiert werden, die nicht unter das zugelassene Indikationsgebiet fallen.</p> <p>Auf Seite 19 des IQWiG-Berichts merkt das IQWiG an: „Bei der Umsetzung von Schritt 2 (Statin-Hochdosistherapie) werden nur 3 Statine berücksichtigt, darunter die beiden verordnungstärksten Wirkstoffe Simvastatin und Atorvastatin. Weitere Statine wie beispielsweise Pravastatin oder Lovastatin werden nicht berücksichtigt. Bei der Analyse wurden für die Statin-Monotherapie bestimmte Dosierungen festgelegt, weil individuell maximal tolerierbare Dosierungen aus der Datenbank nicht selektiert werden können. Dies ist nachvollziehbar, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bereits niedrigere Dosierungen einer individuell angepassten, maximal tolerierbaren Statintherapie entsprechen. Beide Aspekte können zu einer Unterschätzung der Zielpopulation beitragen.“</p> <p>Wir stimmen dem IQWiG zu, dass dies zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen kann. Der G-BA hat sich in den vier Beschlüssen zu den PCSK9-Hemmern (4-7) auf die Herleitung der Patientenzahl in der ersten Bewertung von Alirocumab (4) bezogen. In diesem Verfahren wurden ebenfalls nur die von uns genannten Statine und ihre entsprechenden Dosierungen herangezogen. Mit Atorvastatin und Simvastatin werden die in Deutschland am häufigsten verwendeten Statine einbezogen. Zusammen mit Rosuvastatin werden diese Statine</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in den für die Analyse gewählten Dosierungen als Hochdosisstatine bezeichnet. Diese sind in der Lage, den LDL-C-Spiegel von Patientinnen und Patienten um 50 % und mehr zu senken (8). Sie stellen damit eine besonders potente Therapie dar.</p> <p>Auf Seite 19 des IQWiG-Berichts merkt das IQWiG an: „Weiterhin stellt der pU nicht dar, wie auf Basis der Angaben in der Datenbank die Höhe der Dosierung der Statine im Rahmen der Analyse bestimmt wurde.“</p> <p>Die Dosierung der Statine wurde basierend auf der verordneten Wirkstärke bestimmt. Potenzielle Tablettenteilungen und auch Mehrfachgaben niedrigerer Dosierungen an einem Behandlungstag lassen sich nicht identifizieren und können damit sowohl zu Unter- als auch zu Überschätzungen der Dosierungen führen.</p> <p>Auf den Seiten 19/20 des IQWiG-Berichts führt das IQWiG an: „Der pU operationalisiert die gesamte Zielpopulation über die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2 und somit ausschließlich über diejenigen, die trotz einer Statin-Hochdosistherapie nicht die LDL-C Zielwerte erreichen. Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz, die das Anwendungsgebiet laut Fachinformation [14] ebenfalls umfasst, berücksichtigt der pU separat in Fragestellung 3. Somit fehlen diese</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten mit Statin-Intoleranz insbesondere in der Zielpopulation zu Fragestellung 1.“</p> <p>Es ist richtig, dass bei nicht mehr gewünschter Betrachtung der Fragestellung 3 diese Patientinnen und Patienten den Fragestellungen 1 und 2 zugeordnet werden können. Auch wenn es sich bei den 2.393 Patientinnen und Patienten um eine Unterschätzung handelt, ist ihre Größe in Relation zu den Populationsgrößen der Fragestellungen 1 und 2 und damit ihre Bedeutung für diese beiden Fragestellungen eher klein. Als Näherung wäre denkbar, die Population 3 basierend auf dem Größenverhältnis der Population 1 gegenüber der Population 2 diesen beiden Populationen anteilig zuzuschlagen.</p> <p>Auf Seite 20 des IQWiG-Berichts führt das IQWiG an: „Darüber hinaus erfolgte die Beurteilung der Zielwerterreichung ausschließlich auf Grundlage eines einzelnen LDL-C-Werts. Dieses Vorgehen führt zu Unsicherheit.“</p> <p>Für die Zielwerterreichung wurde bei Vorliegen mehrerer Messwerte nur der letzte verfügbare LDL-C-Wert herangezogen, damit die verordnete Therapie über die Behandlungszeit möglichst ihre volle Wirksamkeit entfalten konnte. Darüber hinaus durfte der zeitliche Abstand zwischen dem letzten LDL-C-Wert und der letzten Verordnung der definierten Statine nicht größer als die Zahl der Tabletten in der verordneten Packungsgröße plus 90 Tage sein. Dadurch sollte ein Bezug</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Messwerts zu einer aktiven Therapie hergestellt werden. Es ist richtig, dass z. B. Ausreißer bei den Messwerten (z. B. kurz nach der Weihnachtszeit) dennoch zu Artefakten führen könnten. Allerdings sehen auch die Leitlinien nicht vor, dass eine Therapieanpassung erst dann erfolgen sollte, wenn mehrere Messwerte über einen bestimmten Zeitraum nicht den Zielwert erreichen (9, 10).</p> <p>Auf Seite 20 des IQWiG-Berichts führt das IQWiG an: „Der pU macht keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die in der Datenbank keine LDL-C-Werte dokumentiert sind.“</p> <p>In der mit dem Dossier zur Verfügung gestellten Excel-Tabelle sind die jeweiligen Anteile erkennbar (Excel-Tabelle zu Population 1, Zeilen 34 und 38). Bei 5.721 der 12.186 Patientinnen und Patienten lag kein LDL-C-Wert entsprechend der Vorgaben vor.</p> <p>Auf Seite 20 des IQWiG-Berichts führt das IQWiG an: „Bei der Umsetzung von Schritt 4 (Erreichen der LDL-C-Zielwerte) nimmt der pU für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die kein dokumentierter LDL-C-Wert vorlag, an, dass sich die LDL-C-Werte für die 3 Gruppen (Patientinnen und Patienten mit sehr hohem Risiko und einem bzw. keinem kardiovaskulären Ereignis bzw. Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko) so verteilen wie für die Patientinnen und Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem dokumentierten Wert. Es fehlt jedoch eine Aussage dazu, ob diese Werte auf die Population ohne dokumentierte LDL-C-Werte übertragbar sind, da die Verteilung nicht notwendigerweise übereinstimmen muss.“</p> <p>Da bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten die für die Analyse geforderten Mindestkodierungen einschließlich eines entsprechenden LDL-C-Werts nicht vorlagen (s. o.), hätte man z. B. diese Patientinnen und Patienten gänzlich aus der Analyse ausschließen können. Dies hätte unseres Erachtens allerdings zu einer deutlichen Unterschätzung der Patientenpopulation geführt. Wir haben daher die Annahme getroffen, dass sich bei einer großen Stichprobe von Patientinnen und Patienten, die die gleiche Krankheitskodierung aufweisen, mit den gleichen Therapieregimen behandelt werden und eine vergleichbare kardiovaskuläre Risikokonstellation aufweisen, auch die LDL-C-Werte innerhalb einer Risikoklasse ähnlich verteilen. Da für die Population ohne LDL-C-Werte keine LDL-C-Werte vorliegen, können wir weder bestätigen noch widerlegen, dass die Verteilung der LDL-C-Werte zwischen den Populationen übereinstimmt.</p> <p>Auf Seite 20 des IQWiG-Berichts führt das IQWiG an: „Bei Schritt 2 gibt es einschränkende Zusatzbedingungen im Vergleich zur Operationalisierung für die Fragestellung 1, jedoch bleibt das</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zwischenergebnis von 467.942 Patientinnen und Patienten gleich. Dies ist nicht plausibel.“</p> <p>Die im Flussdiagramm dargestellten Patientenzahlen für die Populationen 1 und 2 sind an dieser Stelle identisch, da in beiden Fällen der gleiche Filter für das Vorliegen der Diagnosen und der Statintherapie plus ggf. weitere Lipidsenker beschrieben ist. Die weiteren Filter, die bei der Population 2 zur Anwendung kamen (z. B. Mindesttherapiedauer und Mindestverordnungen/<i>Medication Possession Ratio</i> und das Vorliegen eines LDL-C-Werts) wurden an dieser Stelle noch nicht eingesetzt. Wendet man diese an, erhält man 189.120 Patientinnen und Patienten (Excel-Tabelle zu Population 2, Säule D, Zellen 41 – 49 bzw. 50 – 52).</p> <p>Auf Seite 20 des IQWiG-Berichts führt das IQWiG an: „Die Patientengruppen der Fragestellung 1 und 2 unterscheiden sich hauptsächlich darin, ob bei den Patientinnen und Patienten medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft bzw. ausgeschöpft worden sind. Die Unterschiede in den Patientenzahlen entsprechend Weg 1 scheinen allerdings vor allem darauf zurück zu gehen, dass für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei Schritt 3 ein LDL-C Wert in der Datenbank dokumentiert sein musste. Es ist unklar, wie diese Operationalisierung</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu einer Eingrenzung auf die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 führen kann.“</p> <p>Für die beiden Fragestellungen wurde ein unterschiedliches Vorgehen bei mehreren Selektionskriterien gewählt (s. Tabelle unten). Bei der Fragestellung 1 wurden nur die drei Statine Simvastatin, Rosuvastatin und Atorvastatin im Hochdosisbereich sowie jegliche Kombinationstherapien, bei denen diese Statine Teil der Behandlung sind, zugelassen. Wie das IQWiG feststellt, birgt das Weglassen der anderen Statine und Dosierungen das Risiko, dass die Zahl der Patientinnen und Patienten, die entsprechend der zugelassenen Indikation für die Behandlung in Frage kommen, unterschätzt wird. Ferner wurden hier Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die sowohl ein sehr hohes als auch ein hohes kardiovaskuläres Risiko entsprechend der Leitlinien aufwiesen. Fehlende LDL-C-Werte wurden extrapoliert.</p> <p>Bei den austherapierten Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 wurden engere Selektionskriterien herangezogen. Es wurden nur noch Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko berücksichtigt. Die lipidsenkende Therapie musste mindestens über 12 Monate erfolgt sein. Für mindestens 80 % der Behandlungstage mussten auch Verordnungen dokumentiert sein. Nur Patientinnen und Patienten mit LDL-C-Messwerten, die die weiteren zeitlichen Vorgaben erfüllten, wurden herangezogen. Auch wenn eine potente</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>lipidsenkende Therapie (Hochdosisstatine ggf. plus weitere Lipidsenker) vorausgesetzt wurde, kann basierend auf der Datenbank nur die Abschätzung getroffen werden, dass diese nach einer Anwendung über mindestens 12 Monate in einer Höchststrisikogruppe entsprechend der Leitlinien ausgereizt war. Um diese Unsicherheit bei der Abschätzung der Untergrenze zu berücksichtigen, wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem größeren Abstand zu ihrem eigentlichen Zielwert herangezogen: Statt nur einen Wert von mindestens 55 mg/dl bei einem Zielwert unter 55 mg/dl aufzuweisen, wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die LDL-C-Messwerte von mindestens 70 mg/dl aufwiesen. Dies entspricht der nächsten Zielwertkategorie in den Leitlinien.</p>		
<p>Tabelle: Unterschiede bei der Herleitung der Populationen</p>		
<p>Schritt</p>	<p>Fragestellung 1</p>	<p>Fragestellung 2, Weg 1</p>
<p>0</p>	<p>Gesamtpopulation der erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland</p>	<p>Gesamtpopulation der erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland</p>
<p>1</p>	<p>Erforderliche Diagnosen einer Dyslipidämie (E78.-)</p>	<p>Erforderliche Diagnosen einer Dyslipidämie (E78.-)</p>
<p>2</p>	<p>Erforderliche Statinbehandlung ± weitere lipidsenkende Therapie</p>	<p>Erforderliche Statinbehandlung ± weitere lipidsenkende Therapie Relevante lipidsenkende Behandlung über mindestens 12 Monate, dabei Medication</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Possession Ratio von mindestens 80 %	
3	Kardiovaskuläres Risiko: Sehr hoch mit kardiovaskulärem Ereignis Sehr hoch ohne kardiovaskuläres Ereignis Hoch	Kardiovaskuläres Risiko: Sehr hoch mit kardiovaskulärem Ereignis Sehr hoch ohne kardiovaskuläres Ereignis	
4	Fehlende LDL-C-Zielwerterreichung: ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko mit kardiov. Ereignis ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko ohne kardiov. Ereignis ≥ 70 mg/dl für hohes Risiko	Fehlende LDL-C-Zielwerterreichung: ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko mit kardiov. Ereignis ≥ 55 mg/dl für sehr hohes Risiko ohne kardiov. Ereignis ≥ 70 mg/dl für sehr hohes Risiko mit kardiov. Ereignis ≥ 70 mg/dl für sehr hohes Risiko ohne kardiov. Ereignis Nur Patientinnen und Patienten mit mindestens einem LDL-C-Wert Relevante Statinverordnung mindestens 6 Monate vor dem relevanten LDL-C-Wert	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Herleitung der Untergrenze Heranziehung nur der Patientinnen und Patienten, die einen deutlicheren Abstand zu ihrem eigentlichen Zielwert aufweisen (≥ 70 mg/dl statt ≥ 55 mg/dl)</p>	
<p>Auf Seite 20 des IQWiG-Berichts führt das IQWiG an: „Der pU berechnet über 2 Wege 2 Spannen für die Fragestellung 2. Bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation in der Fragestellung 1 verwendet der pU ausschließlich die über den Weg 1 berechnete Spanne (101.222 bis 130.138). Diese Spanne ist jedoch deutlich größer als die über den Weg 2 berechnete Spanne (19.554 bis 44.698) und deutlich größer als vergleichbare Patientenzahlen für diese Fragestellung in Vorgängerdossiers [21-24]. Bei dem Vorgehen des pU ist fraglich, ob bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung tatsächlich ausgeschöpft worden sind und es kann eine Überschätzung vorliegen.“</p> <p>Hier liegt ein Missverständnis vor. Auch wenn sich die Populationen zum Teil überschneiden, handelt es sich um 2 unterschiedliche Populationen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei Fragestellung 2 wie folgt definiert: „Evolocumab oder LDL-Apherese (als</p>		

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.“</p> <p>Als Erfordernisse für die LDL-Apherese sind definiert (11): „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.“ Ferner „hat eine ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten voranzugehen.“ Grundlage ist somit zunächst einmal eine unzureichende Senkung des LDL-Cholesterins unter einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie des LDL-Cholesterins. Diese Population wurde entsprechend hergeleitet. Da die LDL-Apherese als „ultima ratio“ gesehen wird, wurden nur Patientinnen und Patienten auf einer Hochdosistherapie der Statine bzw. entsprechenden Kombinationstherapien herangezogen. Wie vorgegeben, musste diese Therapie für mindestens 12 Monate bestehen und basierend auf den Verordnungen mussten für mindestens 80 % der Behandlungstage Medikamente bei den Patientinnen und Patienten verfügbar gewesen sein. Bei diesen Patientinnen und Patienten musste zwingend mindestens ein LDL-C-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Messwert vorliegen. Da eine ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung der Patientin oder des Patienten im Einzelfall über die Datenbank nicht abbildbar ist, wurden nur Patientinnen und Patienten ausgewählt, die ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko (die höchste Risikokategorie in den Leitlinien) aufwiesen. Basierend auf LDL-C-Messwerten in Relation zu den LDL-C-Zielwerten wurden dann Ober- und Untergrenzen bestimmt, die von 101.222 bis 130.138 Patientinnen und Patienten reichen.</p> <p>Der Einsatz von Evolocumab (und Alirocumab) ist dagegen in der Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie (12) festgelegt. Diese trifft folgende Vorgaben: „Dies gilt nicht für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none">- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK,	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.“</p> <p>Daraus ergibt sich, dass die formalen Einschränkungen für die Nutzung von Evolocumab enger definiert sind als die für die Apherese. Grundsätzlich kommen nämlich nur Patientinnen und Patienten in Frage, bei denen man davon ausgehen kann, dass eine Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Daher ist die Herleitung zu Beginn identisch. Diese Population wird dann jedoch weiter eingegrenzt auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine gesicherte vaskuläre Erkrankung sowie regelhafte weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bestehen. Für diese Population wurden daher nur Patientinnen und Patienten ausgewählt, die ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko entsprechend der Leitlinie aufweisen, welches auf einer KHK, cerebrovaskulären Manifestation oder pAVK beruht. Ferner mussten regelhaft die genannten weiteren Risikofaktoren vorliegen. Diese beiden zusätzlichen Selektionsschritte haben zur Folge, dass die Population, die entsprechend der Verordnungseinschränkung der Anlage III hergeleitet werden kann, deutlich kleiner ausfällt als unter Heranziehung der aufgeführten formalen Kriterien für die LDL-Apherese, auch wenn diese eine „ultima ratio“-Therapie darstellen soll. Beide Populationen wurden daher im Dossier separat aufgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine weitere Publikation, die die Größe der Population mit einer koronaren Herzkrankheit abschätzt, bei der eine PCSK9-Hemmung indiziert ist, kommt (basierend auf den höheren Zielwerten der Vorgängerleitlinie) auf 300.000 Patientinnen und Patienten in Deutschland (13).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. IMS[®] Disease Analyzer Kurzinformation, Hochrechnungsmethodik, Repräsentativität. 2020.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab (Praluent[®]) - Modul 3A. 2015.
3. Bundesamt für Soziale Sicherung. Risikostrukturausgleich - Festlegungen nach § 8 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2021. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alirocumab. 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Evolocumab. 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2018.
8. Wise J. High intensity statins are associated with greatest reduction in mortality. *BMJ*. 2016;355:i6048. Epub 2016/11/12.
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) – Herz-und Kreislaufforschung e.V. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. 2020.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [zuletzt geändert am 17. Dezember 2020]. 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. 2021.

13. Dressel A, Schmidt B, Schmidt N, Laufs U, Fath F, Chapman MJ, et al. Cost effectiveness of lifelong therapy with PCSK9 inhibitors for lowering cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: Insights from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health cohort. *Vascul Pharmacol.* 2019;120:106566. Epub 2019/06/18.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) Nr. 1101, A21-13, Version 1.0, Stand: 29.04.2021
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)
<p>Einleitung</p> <p>Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung.</p> <p>Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität,2. Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung,3. Belege zur Reduktion weiterer auf der Lipidstoffwechselstörung beruhender Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie),4. individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit,5. Patientenpräferenzen. <p>Für die medikamentöse Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) Mittel der ersten Wahl. Es ist eindeutig belegt, dass Statine bei Risikopatienten die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtsterblichkeit reduzieren. Es ist jedoch nicht gesichert, dass eine Hochdosistherapie mit Statinen gegenüber einer Standarddosierung (zu 40 mg/d Simvastatin äquivalent) die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtsterblichkeit weiter reduzieren.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch neu entwickelte Wirkstoffe wie z. B. PCSK9-Hemmer ist eine starke LDL-C-Senkung möglich. In der Folge wurden niedrigere LDL-C-Zielwerte von einigen deutschen Fachgesellschaften wie auch internationalen Leitlinien wie beispielsweise der ESC-Leitlinie definiert (1). Die Erstellung der ESC-Leitlinie ist in methodischer Hinsicht mangelhaft, da u. a. keine systematische Literaturrecherche und keine repräsentative Besetzung des Gremiums erfolgt (2). Inhaltlich fehlen den Handlungsempfehlungen valide Belege, dass durch das Erreichen bestimmter LDL-C-Zielwerte eine klinisch relevante Outcome-Verbesserung erzielt wird. Hierzu müssten randomisierte, kontrollierte Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden.</p> <p>Durch Cholesterin-Resorptionshemmer und PCSK9-Hemmern kann bei ausgewählten Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung und hohem Risiko eine geringe Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte erreicht werden. Es ist nicht belegt, dass diese Wirkstoffe die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtsterblichkeit positiv beeinflussen. Auch in Kombination mit Statinen in Standarddosierung finden sich trotz günstiger Beeinflussung der Lipidparameter keine sicheren Beweise für eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtsterblichkeit, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen (3-5).</p> <p>Für Verordnungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ist zu beachten, dass Lipidsenker Verordnungseinschränkungen gemäß Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) unterliegen, ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) (6). Für PCSK9-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hemmer gilt ein allgemeiner Verordnungsausschluss mit Ausnahmeregelung unter dezidierten Bedingungen.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Inclisiran ist ein über RNA(Ribonukleinsäure)-Interferenz wirksamer Cholesterinsenker, der subkutan injiziert wird. Bei der RNA-Interferenz führen kurze RNA-Stücke, sogenannte small interfering RNA (siRNA), zur Spaltung komplementärer mRNA (messenger RNA). Zielstruktur von Inclisiran ist die mRNA für PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) in Hepatozyten. Inclisiran hemmt die Translation von mRNA in PCSK9, somit dessen Synthese und hierdurch den PCSK9-vermittelten Abbau hepatischer LDL-C(Low Density Lipoprotein Cholesterin)-Rezeptoren. Konsekutiv wird vermehrt LDL-C in die Leber aufgenommen und der LDL-C-Spiegel im Plasma sinkt. Die selektive Aufnahme von Inclisiran in Hepatozyten wird durch Konjugation der siRNA mit N-Acetylgalactosamin erhöht (7).</p> <p>Inclisiran ist zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei Statin-Intoleranz oder unzureichender LDL-C-Senkung unter der maximal tolerierten Statindosis. Begleitend soll eine diätetische Therapie erfolgen. Eine Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien ist möglich, bei Statin-Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Statine auch eine Monotherapie.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inclisiran (Leqvio) gemäß Fachinformation</p> <p>Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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. 11, 13	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Inclisiran wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inclisiran</p> <table border="1" data-bbox="331 746 1205 1289"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 746 450 810">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 746 831 810">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="831 746 1205 810">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 810 450 1034">1</td> <td data-bbox="450 810 831 1034">Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind^{b, c}</td> <td data-bbox="831 810 1205 1034">maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-Resorptionshemmern und Anionenaustauschern</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1034 450 1289">2</td> <td data-bbox="450 1034 831 1289">Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind^{b, c}</td> <td data-bbox="831 1034 1205 1289">Evolocumab^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen)^d, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-Resorptionshemmern und Anionenaustauschern	2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) ^d , ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	<p>Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.</p> <p>In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.</p> <p>Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT¹ eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende</p>
Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-Resorptionshemmern und Anionenaustauschern									
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) ^d , ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie									

1 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung zusätzlich zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen/Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen/Patienten mit Statin-Intoleranz oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.</p> <p>c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.</p> <p>d. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann.</p> <p>LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Fragestellung 1 im Hinblick auf die Zulassung von Inclisiran missverständlich formuliert. Unter die Zulassung können keine Patienten fallen, „...bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.“ Fragestellung 1 zielt offenbar auf Patienten, „bei denen zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen und maximal verträglichen Statindosierungen weitere medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.“ Andernfalls würde Fragestellung 1 im Widerspruch zur Zulassung stehen. In Fragestellung 2 soll die ZVT nicht nur „gegebenenfalls“, sondern immer eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie beinhalten, welche die maximal verträgliche Dosis eines potenten Statins, ergänzt durch Cholesterinresorptionshemmer wie Ezetimib, umfasst.</p> <p>Bei beiden Fragestellungen müsste es nach Einschätzung der AkdÄ statt „...diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft (bzw. ausgeschöpft) ...“ korrekt lauten: „...diätetische Optionen zur</p>	<p>Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert. Vor diesem Hintergrund werden insbesondere Fibrate nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezitimib eingesetzt werden. Nicht-Statinsenkende 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.</p> <p>Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u.ä.).</p> <p>Kann mit einer maximal tolerierten 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LDL-C-Senkung nicht ausgeschöpft (bzw. ausgeschöpft) ...“, da die Zulassung von Inclisiran sich auf Patienten beschränkt, bei denen die LDL-C-Zielwerte mit maximal verträglichen Statindosen oder ggfs. mit anderen lipidsenkenden Therapien nicht erreicht werden.</p> <p>Die Formulierung der Fragestellungen impliziert eine auf bestimmte LDL-C-Zielwerte ausgerichtete Therapie, ohne dass der G-BA konkrete Zielwerte formuliert. Es ist zu vermuten, dass er sich hierbei an Zielwerten orientiert, wie sie in aktuellen Leitlinien formuliert sind, bspw. in der ESC/EAS-Leitlinie 2019 (1). Ausgehend von einer Titrationsstrategie ist die vorgegebene ZVT plausibel, obgleich Anionenaustauschern in der Praxis keine Bedeutung zukommt.</p> <p>Die Titrationsstrategie basiert auf der These, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso stärker gesenkt wird, je größer die absolute LDL-Senkung ist, und stützt sich v. a. auf epidemiologische Daten. Allerdings ist bislang in Interventionsstudien unzureichend belegt, dass die kardiovaskuläre Mortalität oder Gesamtmortalität durch Erreichen bestimmter LDL-C-Zielwerte unter einer lipidsenkenden Therapie im Vergleich zum Einsatz fester Dosierungen weiter gesenkt wird. Die Strategie der festen Dosis („fire-and-forget“) spricht sich deshalb dafür aus, zur kardiovaskulären Prävention nur Medikamente und Dosierungen einzusetzen, für die in Studien ein klinischer Nutzen nachgewiesen wurde.</p> <p>Unter den in Fragestellung 1 genannten Lipidsenkern besteht neben Statinen nur für Ezetimib ein – wenn auch geringer – Effekt auf nicht-tödliche Herzinfarkte (nach IMPROVE-IT (8)). Aus Sicht</p>	<p>LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab dar. Evolocumab und Alirocumab können somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Option für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden. Evolocumab, Alirocumab und LDL-Apherese stellen für die Patientengruppe b) gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer „Fire-and-forget“-Strategie könnte die ZVT somit die Gabe von Ezetimib beinhalten, zusätzlich zur Statintherapie in Standarddosis (z. B. Simvastatin 40 mg) in beiden Studienarmen. Aufgrund der marginalen Wirkung nur auf nicht-tödliche kardiovaskuläre Endpunkte ist jedoch durch das Fehlen einer additiven Ezetimib-Gabe keine klinisch relevante Veränderung der Studienergebnisse zu erwarten.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 14, 15</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Als Studienpool für Fragestellung 1 wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und das IQWiG übereinstimmend sechs Studien identifiziert. Neben einer Phase-1-Studie (9) und der Phase-2-Studie ORION-1 (10) liegen drei Phase-3-Studien vor, auf deren Grundlage die Zulassung von Inclisiran erfolgte. Zu Fragestellung 2 wurden durch den pU keine relevanten Studien identifiziert.</p> <p>Der pU betrachtet alle oben genannten Studien als ungeeignet für eine Nutzenbewertung, da keine Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm vorgesehen war. Zu der noch laufenden Studie ORION-4 (n = 15.000, Dauer: 5 Jahre) liegen aktuell nur begrenzte Informationen vor, sodass diese ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die ZVT in allen vorliegenden Studien nicht adäquat umgesetzt worden und damit der Ausschluss dieser Studien aus der Nutzenbewertung sachgerecht. Ausgehend von einer „Fire-and-forget“-Strategie erscheint jedoch eine ergänzende</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ergänzend zu einer Diät wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darstellung der Zulassungsstudien für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung von Interesse.</p> <p>Studien ORION-9, ORION-10, ORION-11</p> <p>Die Zulassungsstudien ORION-9 (n = 482), ORION-10 (n = 1559) und ORION-11 (n = 1615) weisen ein ähnliches Studiendesign auf. Sie werden deshalb im Folgenden gemeinsam beschrieben (11;12).</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Inclisiran mit Placebo im Verhältnis 1:1, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Therapie <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Screening bis zwei Wochen, Behandlung 450 Tage, Nachbeobachtung bis Tag 540 <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORION-9: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie und LDL-C ≥ 100 mg/dL ORION-10: ACVDS (atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung: KHK, TIA/Insult, pAVK) und LDL-C ≥ 70 mg/dl ORION-11: ACVDS und LDL-C ≥ 70 mg/dl oder Äquivalent einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung (Diabetes mellitus Typ 2, familiäre Hypercholesterinämie oder 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ≥ 20 %) und LDL-C ≥ 100 mg/dl 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • alle Studien: maximal verträgliche Statintherapie ± Ezetimib; stabile lipidsenkende Therapie ≥ 30 Tage vor Studienbeginn; keine Therapie mit PCSK9-Inhibitoren <p><u>Dosierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • subkutane Injektionen von 284 mg Inclisiran oder Placebo an Tag 1, Tag 90, Tag 270 und Tag 450 • unveränderte Fortführung der lipidsenkenden Begleittherapie <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung von LDL-C vom Ausgangswert zu Tag 510 • zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 <p><u>Sekundäre Endpunkte (Auswahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prozentuale Veränderung von Lipoprotein (a) (Lp(a)), Triglyceriden, HDL-C <p>Laut den Studienprotokollen (13-15) wurden kardiovaskuläre Ereignisse explorativ im Rahmen der Sicherheitsüberwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) erhoben. In den Protokollen wird nicht erwähnt, dass ein in den Publikationen als „prespecified“ benannter kombinierter Endpunkt prädefiniert war. SUE wurden an den Tagen 1, 30, 90, 150, 270, 330, 450, 510 und 540 abgefragt und basierend auf der Einschätzung des jeweiligen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Prüfarztes dokumentiert. Eine externe Adjudizierung dieser Endpunkte erfolgte nicht.</p> <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen ausgeglichen und geben keine Hinweise auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika (Baseline) in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11 (10;11)</p> <table border="1" data-bbox="331 730 1209 1129"> <thead> <tr> <th></th> <th>ORION-9</th> <th>ORION-10</th> <th>ORION-11</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td>56 Jahre</td> <td>66 Jahre</td> <td>65 Jahre</td> </tr> <tr> <td>männliches Geschlecht</td> <td>47 %</td> <td>69 %</td> <td>72 %</td> </tr> <tr> <td>ASCVD</td> <td>27 %</td> <td>100 %</td> <td>87 %</td> </tr> <tr> <td>LDL-C</td> <td>152 mg/dl</td> <td>105 mg/dl</td> <td>105 mg/dl</td> </tr> <tr> <td>lipidsenkende Therapie</td> <td>94 %</td> <td>95 %</td> <td>97 %</td> </tr> <tr> <td>Statindosis hoch/moderat</td> <td>88 %</td> <td>88 %</td> <td>94 %</td> </tr> <tr> <td>Statindosis hoch</td> <td>74 %</td> <td>68 %</td> <td>78 %</td> </tr> <tr> <td>Ezetimib</td> <td>52 %</td> <td>10 %</td> <td>7 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>LDL-C: LDL-Cholesterin; ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; Statindosis moderat: Atorvastatin 10–20 mg/d, Rosuvastatin 5–10 mg/d, Simvastatin 20–40 mg/d Statindosis hoch: Atorvastatin 40–80 mg/d, Rosuvastatin 20–40 mg/d, Simvastatin 80 mg/d</p>		ORION-9	ORION-10	ORION-11	Alter	56 Jahre	66 Jahre	65 Jahre	männliches Geschlecht	47 %	69 %	72 %	ASCVD	27 %	100 %	87 %	LDL-C	152 mg/dl	105 mg/dl	105 mg/dl	lipidsenkende Therapie	94 %	95 %	97 %	Statindosis hoch/moderat	88 %	88 %	94 %	Statindosis hoch	74 %	68 %	78 %	Ezetimib	52 %	10 %	7 %	
	ORION-9	ORION-10	ORION-11																																			
Alter	56 Jahre	66 Jahre	65 Jahre																																			
männliches Geschlecht	47 %	69 %	72 %																																			
ASCVD	27 %	100 %	87 %																																			
LDL-C	152 mg/dl	105 mg/dl	105 mg/dl																																			
lipidsenkende Therapie	94 %	95 %	97 %																																			
Statindosis hoch/moderat	88 %	88 %	94 %																																			
Statindosis hoch	74 %	68 %	78 %																																			
Ezetimib	52 %	10 %	7 %																																			

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. 14	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Für den überwiegenden Anteil der Patienten in den Zulassungsstudien waren bei Studienbeginn nicht alle Optionen zur Lipidsenkung im Sinne der Fragestellung 1 des G-BA ausgeschöpft. Insbesondere in den Studien ORION-10 und ORION-11 erhielten mit 10 % bzw. 7 % nur sehr wenige Patienten Ezetimib. In der Studie ORION-9 war der Anteil der Patienten, die Ezetimib erhielten, mit 52 % deutlich höher, auch hier ist jedoch unklar, ob tatsächlich bei nahezu jedem zweiten Patienten Kontraindikationen gegenüber Ezetimib vorlagen. Zudem erhielten zwischen 3 % (ORION-11) und 6 % (ORION-9) der Patienten zu Studienbeginn keinerlei lipidsenkende Therapie. Während im Interventionsarm eine Therapieeskalation durch die Gabe von Inclisiran erfolgte, wurde im Kontrollarm die lipidsenkende Therapie nicht optimiert. Für einen adäquaten Vergleich wäre es nach Einschätzung des IQWiG erforderlich gewesen, die lipidsenkende Therapie im Studienverlauf bestmöglich zu steigern.</p> <p>Wie oben dargestellt, ist die Kritik des IQWiG bezüglich der ZVT schlüssig, wenn eine Titrationstrategie zugrunde gelegt wird. Auch im Sinne einer „Fire-and-forget“-Strategie ergeben sich Zweifel an der Umsetzung der ZVT, da im Kontrollarm keine Eskalation der Therapie mit Ezetimib erfolgte. Der Einschluss der Zulassungsstudien in die Nutzenbewertung wäre jedoch zu erwägen, da für Ezetimib nur ein geringer Nutzen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse belegt ist und 88 % (ORION-9/ ORION-10) bzw. 94 % (ORION-11) der Patienten eine moderate oder hochdosierte Statintherapie erhielten.</p>	<p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
	<p>Hinsichtlich der Studiendauer erfüllen die Zulassungsstudien mit 18 Monaten die von IQWiG und G-BA in dieser Indikation geforderte minimale Studiendauer von zwölf Monaten. Zur Beurteilung klinischer Endpunkte wäre allerdings eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren für Zwischenergebnisse und von vier bis fünf Jahren für Endergebnisse erforderlich. Dies erscheint außerdem sinnvoll in Hinblick auf die sehr lange Wirksamkeit von Inclisiran, da die erwünschten langanhaltenden Effekte (LDL-C-Senkung) mit potenziell ebenfalls langanhaltenden Nebenwirkungen assoziiert sein könnten.</p>																																										
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>In der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien führte Inclisiran zu einer signifikanten LDL-C-Senkung von 55 % an Tag 510 bzw. zeitkorrigiert zu einer signifikanten LDL-C-Senkung von 50 %. Bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten war die LDL-C-Senkung signifikant stärker ausgeprägt als bei höheren Ausgangswerten (16). Weitere Lipidparameter wie HDL-C, Lp(a) und Triglyceride wurden ebenfalls beeinflusst.</p> <p>Tabelle 3: Beeinflussung der Lipidparameter in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11 (11;12)</p> <table border="1" data-bbox="324 1173 1211 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">ORION-9</th> <th colspan="2">ORION-10</th> <th colspan="2">ORION-11</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n = 240)</th> <th>Inclisiran (n = 242)</th> <th>Placebo (n = 780)</th> <th>Inclisiran (n = 781)</th> <th>Placebo (n = 807)</th> <th>Inclisiran (n = 810)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">LDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510</td> </tr> <tr> <td>Studienarme, %</td> <td>+8</td> <td>-41*</td> <td>+1</td> <td>-56*</td> <td>+4</td> <td>-49*</td> </tr> <tr> <td colspan="7">LDL-C: zeitkorrigierte prozentuale Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540</td> </tr> <tr> <td>Studienarme, %</td> <td>+6</td> <td>-38*</td> <td>+3</td> <td>-51*</td> <td>+3</td> <td>-47*</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11		Placebo (n = 240)	Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 780)	Inclisiran (n = 781)	Placebo (n = 807)	Inclisiran (n = 810)	LDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510							Studienarme, %	+8	-41*	+1	-56*	+4	-49*	LDL-C: zeitkorrigierte prozentuale Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540							Studienarme, %	+6	-38*	+3	-51*	+3	-47*	<p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11																																						
	Placebo (n = 240)	Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 780)	Inclisiran (n = 781)	Placebo (n = 807)	Inclisiran (n = 810)																																					
LDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510																																											
Studienarme, %	+8	-41*	+1	-56*	+4	-49*																																					
LDL-C: zeitkorrigierte prozentuale Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540																																											
Studienarme, %	+6	-38*	+3	-51*	+3	-47*																																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<table border="1"> <tr> <td colspan="7">HDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510</td> </tr> <tr> <td>Studienarme, %</td> <td>+6</td> <td>+9</td> <td>+2</td> <td>+7</td> <td>+4</td> <td>+10</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Lp(a): mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540</td> </tr> <tr> <td>Studienarme, %</td> <td>+4</td> <td>-13</td> <td>+4</td> <td>-22</td> <td>+0</td> <td>-19</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Triglyceride: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540</td> </tr> <tr> <td>Studienarme, %</td> <td>-1</td> <td>-11</td> <td>-2</td> <td>-15</td> <td>-5</td> <td>-12</td> </tr> </table> <p>*p-Wert (Behandlungsdifferenz zu Placebo) < 0,0001. CI: Konfidenzintervall; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein (a).</p> <p>Eine explorative Analyse kardiovaskulärer Ereignisse zeigte keine Unterschiede zwischen Inclisiran und Placebo. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, erfolgreicher kardiovaskulärer Wiederbelebung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und ischämischem oder hämorrhagischem Apoplex) traten in der gepoolten Analyse bei 7,1 % (131/1833) der Patienten unter Inclisiran und bei 9,4 % (172/1822) der Patienten unter Placebo auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der numerische Vorteil von Inclisiran beruhte auf einer geringeren Häufigkeit nicht-tödlicher Myokardinfarkte in der gepoolten Analyse (7,8 % im Placebo-Arm vs. 5,2 % im Inclisiran-Arm) (16).</p> <p>In den Publikationen zu den Einzelstudien sind die Angaben zu den kardiovaskulären Endpunkten in sich unstimmgig. In der Studie ORION-10 waren beispielsweise Myokardinfarkte, Insulte und kardiovaskuläre Todesfälle unter Inclisiran numerisch erhöht, trotzdem trat laut den publizierten Daten der kombinierte Endpunkt unter Inclisiran seltener auf als unter Placebo. In ähnlicher Weise inkonsistent sind die Angaben in der Studie ORION-9, in welcher sich ebenfalls die Häufigkeit der</p>	HDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510							Studienarme, %	+6	+9	+2	+7	+4	+10	Lp(a): mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540							Studienarme, %	+4	-13	+4	-22	+0	-19	Triglyceride: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540							Studienarme, %	-1	-11	-2	-15	-5	-12	
HDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510																																												
Studienarme, %	+6	+9	+2	+7	+4	+10																																						
Lp(a): mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540																																												
Studienarme, %	+4	-13	+4	-22	+0	-19																																						
Triglyceride: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540																																												
Studienarme, %	-1	-11	-2	-15	-5	-12																																						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																													
	<p>Einzelkomponenten nicht in dem kombinierten Endpunkt widerspiegelt (siehe Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Kardiovaskuläre Endpunkte (explorativ) in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11 (11;12)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">ORION-9</th> <th colspan="2">ORION-10</th> <th colspan="2">ORION-11</th> </tr> <tr> <th>Inclisiran (n = 242)</th> <th>Placebo (n = 240)</th> <th>Inclisiran (n = 781)</th> <th>Placebo (n = 780)</th> <th>Inclisiran (n = 810)</th> <th>Placebo (n = 807)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE, %</td> <td>4,1</td> <td>4,2</td> <td>7,4</td> <td>10,2</td> <td>7,8</td> <td>10,3</td> </tr> <tr> <td>kardiovaskulärer Tod, %</td> <td>0,4</td> <td>0</td> <td>0,9</td> <td>0,6</td> <td>1,1</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>Infarkt, %</td> <td>1,2</td> <td>0,4</td> <td>2,6</td> <td>2,3</td> <td>1,2</td> <td>2,7</td> </tr> <tr> <td>Insult, %</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1,9</td> <td>1,4</td> <td>0,2</td> <td>1,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>MACE: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, erfolgreicher Wiederbelebung, nicht-fatalem Infarkt, ischämischem/hämorrhagischem Insult (im Protokoll nicht prädefiniert).</p> <p>Als unerwünschte Wirkung traten in der gepoolten Analyse unter Inclisiran viermal häufiger lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf als unter Placebo (8,2 % vs. 1,8 %). Sie waren leicht bis mäßig ausgeprägt. 0,2 % der Patienten im Inclisiran-Arm brachen aufgrund der lokalen Reaktionen die Behandlung ab (16). Auffallend ist die deutlich unterschiedliche Häufigkeit der Lokalreaktionen in den Zulassungsstudien im Inclisiran-Arm (siehe Tabelle 5). Die Häufigkeiten von Myalgien, neudiagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 und Transaminasen-Anstiegen > 3 x ULN unterschieden sich zwischen den Armen nicht (11;12).</p> <p>Tabelle 5: Unerwünschte Wirkungen in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11 (11;12)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">ORION-9</th> <th colspan="2">ORION-10</th> <th colspan="2">ORION-11</th> </tr> <tr> <th>Inclisiran</th> <th>Placebo</th> <th>Inclisiran</th> <th>Placebo</th> <th>Inclisiran</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11		Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 240)	Inclisiran (n = 781)	Placebo (n = 780)	Inclisiran (n = 810)	Placebo (n = 807)	MACE, %	4,1	4,2	7,4	10,2	7,8	10,3	kardiovaskulärer Tod, %	0,4	0	0,9	0,6	1,1	1,2	Infarkt, %	1,2	0,4	2,6	2,3	1,2	2,7	Insult, %	0	0	1,9	1,4	0,2	1,0	Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11		Inclisiran	Placebo	Inclisiran	Placebo	Inclisiran	Placebo								
Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11																																																										
	Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 240)	Inclisiran (n = 781)	Placebo (n = 780)	Inclisiran (n = 810)	Placebo (n = 807)																																																									
MACE, %	4,1	4,2	7,4	10,2	7,8	10,3																																																									
kardiovaskulärer Tod, %	0,4	0	0,9	0,6	1,1	1,2																																																									
Infarkt, %	1,2	0,4	2,6	2,3	1,2	2,7																																																									
Insult, %	0	0	1,9	1,4	0,2	1,0																																																									
Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11																																																										
	Inclisiran	Placebo	Inclisiran	Placebo	Inclisiran	Placebo																																																									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(n = 242)</th> <th>(n = 240)</th> <th>(n = 781)</th> <th>(n = 780)</th> <th>(n = 810)</th> <th>(n = 807)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE, %</td> <td>77</td> <td>72</td> <td>74</td> <td>75</td> <td>83</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>SUE, %</td> <td>8</td> <td>14</td> <td>22</td> <td>26</td> <td>22</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE, %</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Lokalreaktion, %</td> <td>17</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse.</p>		(n = 242)	(n = 240)	(n = 781)	(n = 780)	(n = 810)	(n = 807)	UE, %	77	72	74	75	83	82	SUE, %	8	14	22	26	22	23	Abbruch wegen UE, %	1	0	2	2	3	2	Lokalreaktion, %	17	2	3	1	5	1	
	(n = 242)	(n = 240)	(n = 781)	(n = 780)	(n = 810)	(n = 807)																															
UE, %	77	72	74	75	83	82																															
SUE, %	8	14	22	26	22	23																															
Abbruch wegen UE, %	1	0	2	2	3	2																															
Lokalreaktion, %	17	2	3	1	5	1																															
	<p><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></p> <p>Aus den Zulassungsstudien ergeben sich für den begrenzten Zeitrahmen von 18 Monaten keine relevanten Sicherheitssignale. Unerwünschte Wirkungen betreffen vor allem lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.</p> <p>Bislang wurden patientenrelevante Endpunkte wie kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität nicht hinreichend untersucht. Eine explorative Analyse schwerer kardiovaskulärer Ereignisse zeigte in den Zulassungsstudien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Aktuell ist keine Bewertung von Inclisiran bezüglich patientenrelevanter Endpunkte möglich.</p>	<p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>																																			
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 7	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann. Dieser Einschätzung folgt der pU. Die AkdÄ hält die Einschätzung des IQWiG unter den Prämissen der Zielwertstrategie für schlüssig.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Leqvio mit dem Wirkstoff Inclisiran.</p> <p>Inclisiran ist zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der 																																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der „Fire-and-forget“-Strategie könnten die Studien ORION-9, ORION-10 und ORION-11 mit oben genannten Einschränkungen zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Ihr Studiendesign ist jedoch ungeeignet, verlässliche Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität zu generieren. Diese Endpunkte sind lediglich explorativ erhoben und bieten keinerlei Hinweis auf einen Zusatznutzen.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Population keinen Zusatznutzen beansprucht, weil er keine geeigneten Daten vorlegen kann. Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung zu.</p>	<p>maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt.</p> <p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab oder Alirocumab) ausgeschöpft worden sind</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Als Zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Evolocumab oder Alirocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt.</p> <p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Inclisiran zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei beiden Fragestellungen nicht belegt ist.</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188.
2. Neue europäische „Leitlinie“ zur Lipidsenkung: As low as possible? Der Arzneimittelbrief (AMB) 2019; 53, 73.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018: CIR0000000000000625.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. guidance.nice.org.uk/cg181. Published date: July 2014. Stand: September 2016.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf (letzter Zugriff: 19. Februar 2021). Berlin, 11. Februar 2020.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2020.
8. 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.
9. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A et al.: A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. N Engl J Med 2017; 376: 41-51.
10. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al.: Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2017; 376: 1430-1440.
11. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al.: Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 382: 1520-1530.
12. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al.: Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020; 382: 1507-1519.
13. The Medicines Company: Protocol No.: MDCO-PCS-17-04 (ORION-10): A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399370?term=ORION-10&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff: 19. Mai 2021). NCT03399370; 31. Januar 2019.

14. The Medicines Company: Protocol No.: MDCO-PCS-17-08 (ORION-11): A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of Inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or ASCVD-Risk equivalents and elevated low-density lipoprotein Cholesterol (LDL-C): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400800?term=ORION-11&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff: 19. Mai 2021). NCT03400800; 31. Januar 2019.
15. The Medicines Company: Protocol No.: MDCO-PCS-17-03 (ORION-9): A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of Inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03397121?term=ORION-9&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff: 19. Mai 2021). NCT03397121; 31. Januar 2019.
16. European Medicines Agency (EMA): Leqvio® – Inclisiran: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 19. Mai 2021). Amsterdam, 15. Oktober 2020.

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	06.Mai.2021
Stellungnahme zu	Inclisiran / Leqvio®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Daniel Schwedler Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.05.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung [1] für Inclisiran (Leqvio®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Leqvio® ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. <p>Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zwei Fragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: <i>maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern</i>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Erwachsene primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind: <i>Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</i></p> <p>Das IQWiG gibt in seiner Nutzenbewertung an, dass zur Ableitung des Zusatznutzen nur Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen werden [1]. Demgegenüber definierte der pharmazeutische Unternehmer Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen (6 Monate) einzuschließen. Die Mindestdauer von 24 Wochen entspricht auch den Anforderungen in anderen chronischen Indikationen. Im Sinne der Transparenz wäre es wünschenswert, wenn in der Nutzenbewertung des IQWiG Anforderungen an die Mindeststudiendauer erläutert werden würde.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1101 Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4405/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Inclisiran_D-640.pdf [Accessed 03-05-2021].

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	19. Mai 2021
Stellungnahme zu	Inclisiran / Leqvio®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3-4	<p>Das IQWiG fordert in seiner Dossierbewertung A21-13 zum Wirkstoff Inclisiran in der Indikation primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie eine Studiendauer von 12 Monaten.</p> <p><i>„Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine kürzere Mindestdauer von 24 Wochen benennt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß der Leitlinie „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders“ der Europäischen Arzneimittelagentur (CHMP 2016) ist eine kürzere Studiendauer ab 12 Wochen adäquat, um Bewertungen zum Zusatznutzen anhand patientenrelevanter Endpunkte vorzunehmen (Amgen 2015). Insbesondere bei der unmittelbar patientenrelevanten Senkung des LDL-C Wertes lässt sich ein deutlicher Effekt bereits nach 12 Wochen beobachten, der auch nachhaltig zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt (Mach 2019, Sabatine 2017, Schwartz 2018). Zudem wird bei vergleichbaren chronischen Stoffwechselerkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes Mellitus Typ</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2, seitens IQWiG und G-BA eine kürzere Studiendauer als 12 Monate regelhaft akzeptiert (IQWiG 2016, IQWiG 2019).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Studiendauer von mindestens 12 Wochen herangezogen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Amgen 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Evolocumab (Repatha®), Modul 4 A, Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1143/2015-09-15_Modul%204A_Evolocumab.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2016. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders-en-0.pdf>, abgerufen am: 10.05.2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2795/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-degludec_D-405.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
5. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L. et al. 2019. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 41(1): 111-188.
6. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C. et al. 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine* 376(18): 1713-1722.
7. Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M. et al. 2018. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 379(22): 2097-2107.

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18.05.2021
Stellungnahme zu	Inclisiran/Leqvio®
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)
<p>Vorab-Einsicht in die schriftlichen Stellungnahmen der Teilnehmer einer mündlichen Anhörung</p> <p>Für alle Teilnehmer einer mündlichen Anhörung des G-BA (5. Kapitel § 19 Abs.2 der Verfahrensordnung des G-BA) besteht während des Termins die Möglichkeit, zu spezifischen Themen Stellung zu beziehen. Eine inhaltliche Vorbereitung auf den Anhörungstermin ist demnach unerlässlich, um eine umfassende und informierte Diskussion zu ermöglichen.</p> <p>Die Vorbereitung ist jedoch nur dann gewährleistet, wenn allen Teilnehmern der mündlichen Anhörung vorab dieselbe Wissensgrundlage zur Verfügung steht.</p> <p>Aus diesem Grund bitten wir um die Vorab-Einsicht in die eingegangenen Stellungnahmen (ab einer Woche vor dem festgelegten Anhörungstermin) für alle Teilnehmer einer mündlichen Anhörung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Vericiguat nach §35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	21.05.2021
Stellungnahme zu	Inclisiran (Leqvio®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Hersteller 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 des erstmaligen Inverkehrbringens von Inclisiran (Leqvio®) im Anwendungsgebiet Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie zu folgenden Punkten Stellung nehmen:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9	Anmerkung: Sanofi merkt an, dass durch den Verzicht auf die Erstellung der Abschnitte mit Kommentaren zu Modul 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers möglicherweise wesentliche weiterführende Informationen zur Begründung der getroffenen Nutzenbewertung fehlen. Damit wird eine adäquate schriftliche Stellungnahme auf die vorliegende Nutzenbewertung und umfassende Vorbereitung auf die mündliche Anhörung seitens des pU zumindest erschwert.	Es können keine Angaben zur allgemeinen Arbeitsweise des IQWiG gemacht werden.

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	<< 25.05.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Inclisiran / Leqvio® >>
Stellungnahme von	<< Daiichi Sankyo Deutschland GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilpopulation A3</p> <p>Von Seitens des IQWiG wird hierzu folgendes ausgeführt:</p> <p><i>„Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. So benennt der pU eine zusätzliche, 3. Gruppe derjenigen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt. Für seine zusätzliche Patientengruppe benennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie andere (als Statine) Lipidsenker (Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie zur Lipidsenkung. Eine stichhaltige Begründung für die Notwendigkeit der von ihm ergänzten 3. Fragestellung legt der pU nicht vor.“</i></p> <p>Dem Nutzendossier Modul 3 Abschnitt 3.1 des pU sind jedoch durchaus Begründungen zu entnehmen, wie z. B. auf Seite 10, FN c in Tabelle 3-1 „Vom G-BA für Evolocumab/Alirocumab festgelegte Teilpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie ohne Fibrate“.</p> <p>Der pU führt auf den Seiten 10 – 11 aus, dass die Teilpopulation A3 im Beratungsgespräch und der Niederschrift nicht separat adressiert wurden.</p> <p>In den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu den PCSK9 Hemmern ist jedoch vom G-BA auch für die Teilpopulation A3 eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015a, Gemeinsamer Bundesausschuss 2015b, Gemeinsamer Bundesausschuss 2018).</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab oder Alirocumab) ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Als Zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Evolocumab oder Alirocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daher ist der pU im vorliegenden Nutzendossier dieser Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation A3 der Statin-intoleranten Patienten mit Ausnahme der Fibrate gefolgt.</p> <p>Zudem ist in der Fachinformation von Inclisiran im Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete die Teilpopulation A3 explizit ausgeführt mit den Worten: „allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist“ (Novartis Europharm Limited 2020).</p> <p>PCSK9 Hemmer binden als monoklonale Antikörper das Enzym PCSK9 im Plasma und fördern so das LDL-Rezeptor-Recycling. Inclisiran unterbindet im Unterschied dazu als sogenanntes small interfering RNA (siRNA) intrazellulär die Synthese von PCSK9. Die Cholesterinsenkung durch PCSK9 Hemmer als auch Inclisiran beruhen auf die Wirkung auf das Enzym PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin type 9).</p> <p>Aus Sicht Daiichi Sankyo legte der pU durchaus eine stichhaltige Begründung für die Bestimmung der Teilpopulation A3 vor und eine Gleichstellung von PCSK9 Hemmern und Inclisiran ist zielführend.</p>	<p>Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.</p> <p>In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.</p> <p>Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT¹ eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert. Vor diesem Hintergrund werden insbesondere Fibrate nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib</p>

1 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingesetzt werden. Nicht-Statins-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.</p> <p>Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u.ä.).</p> <p>Kann mit einer maximal tolerierten 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, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab dar. Evolocumab und Alirocumab können somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Option für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden. Evolocumab,</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alirocumab und LDL-Apherese stellen für die Patientengruppe b) gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015a, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Evolocumab (Repatha®) - Modul 3B.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015b, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab (Praluent®) - Modul 3B.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2018, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab (Praluent®) - Modul 3D.
4. Novartis Europharm Limited 2020, Fachinformation Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 12/2020).

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Inclisiran (Leqvio®)
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)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Inclisiran (Leqvio®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Inclisiran ist zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie 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.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, legt der G-BA eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern fest. Für (B) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind, legt der G-BA Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie fest.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung insgesamt einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Auch vom Hersteller wird ein Zusatznutzen nicht beansprucht.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.9 Stellungnahme der Fachgesellschaften

Datum	<< 25. Mai 2021 >>
Stellungnahme zu	<< Inclisiran LEQVIO® >>
Stellungnahme von	<ul style="list-style-type: none">• Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)• D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.• Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)• Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)• Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)• Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)• Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Medizinischer Standard</p> <p>Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die führende Todesursache in Deutschland und für ca. 40% aller Todesfälle verantwortlich. Die Rolle von LDL-Cholesterin (LDL-C) als kausaler Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD) wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und kardiovaskulärem Tod, ist wissenschaftlich unumstritten und stützt sich auf folgende Belege (1):</p> <ul style="list-style-type: none">- Genetik (2): Die Erkrankung der Familiären Hypercholesterinämie demonstriert anschaulich, dass eine monogene Erhöhung der LDL-Konzentration ausreichend ist, um schwere prämaturne ASCVD zu verursachen. Genetische Studien und Mendelsche Randomisierungen belegen die kausale Bedeutung auch von geringgradigen und polygenen LDL- Erhöhungen für Entwicklung und Progression atherosklerotischer Gefäßerkrankungen (3).- Molekular- und Zellbiologie (2): Molekulare und zellbiologische Daten beweisen die ursächlichen pathogenen Effekte von LDL. Ohne LDL ist die Entstehung von klassischen (oder typischen) atherosklerotischen Plaques nicht möglich, d.h. LDL sind ausreichend und notwendig für die Pathogenese von ASCVD.	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Epidemiologie (2): Epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend die Assoziation von LDL-C mit ASCVD. Das ASCVD Risiko steigt mit Dauer und Höhe der LDL Exposition.- Interventionelle Studien (3): Eine Hochregulation der hepatischen LDL-Rezeptoren führt zu einer stärkeren Aufnahme von LDL aus dem Plasma. Dies ist die Endstrecke der pharmakologischen Wirkung von Statinen, Ezetimib, PCSK9-Hemmern und Bempedoinsäure. Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegen, dass therapeutische Interventionen, die zu einer Steigerung der LDL-Rezeptor vermittelten Aufnahme von LDL aus dem Plasma führen, das Risiko von ASCVD senken. Dabei korreliert die Risiko-Reduktion mit der absoluten Senkung der LDL-Konzentration (ohne bekannte untere Grenze der Wirksamkeit), d.h. je stärker die LDL-Senkung desto stärker wird das ASCVD Risiko gesenkt. Die Risiko-Reduktion ist über Jahrzehnte dokumentiert (4). <p>Fazit die LDL-Konzentration ist als kausaler Risikofaktor für ASCVD ein valider Parameter zur Beurteilung des Nutzens einer medikamentösen Therapie, vergleichbar z. B. mit dem Blutdruck. Diese Einschätzung entspricht der Bewertung der European Medicines Agency: "A relative reduction in LDL-C level is acceptable as a primary efficacy endpoint in patients with primary hypercholesterolemia" (5).</p>	

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter einer Vielzahl nationaler und internationaler Evidenz-basierter Leitlinien zur Behandlung erhöhter LDL- Cholesterin-Konzentrationen ist die 2019 ESC/EAS Leitlinie am aktuellsten (1). Kern ist die Empfehlung von Maßnahmen zur Unterschreitung von LDL-C- Zielwerten, die sich nach dem globalen Risiko für eine kardiovaskuläre Komplikation richten. Die Zielwerte wie z.B. LDL-C < 70 mg/dl oder < 55 mg/dl bei hohem bzw. sehr hohem Risiko, sind meist nur zu erreichen, wenn zusätzlich zur Einhaltung eines gesunden Lebensstils pharmakologische lipidsenkende Maßnahmen angewandt werden. Daten zur Versorgungsforschung weisen nach, dass nur bei einem Bruchteil der Patient*innen der zugehörige Zielwert erreicht wird (6,7). Zu den Ursachen gehören eingeschränkte Wirkungen oder Verträglichkeiten LDL-C- senkender Medikationen und Therapien.</p> <p>Mit dem im jetzigen Nutzenbewertungsverfahren zur Diskussion stehenden Inclisiran, liegt ein neuer innovativer subkutan zu verabreichender Wirkstoff mit intrazellulärer PCSK9-Inhibition zur Verfügung, der erhebliche LDL-Senkungen ermöglicht (8,9). Inclisiran erhöht den LDL- Katabolismus durch eine siRNA (small interfering RNA) - basierte Hemmung der zellulären PCSK9-Synthese in der Leber.</p> <p>Der Bestandteil N-Acetylgalactosam in Inclisiran gewährleistet die hochspezifische Aufnahme und Wirkung - gezielt in Leberzellen. Hieraus resultiert ein vermehrtes zelluläres Recycling von LDL-Rezeptoren mit der Folge der erhöhten Aufnahme von LDL aus dem Plasma.</p> <p>Zur Wirkung von Inclisiran auf den Lipidstoffwechsel liegen die Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien vor. Eine Metaanalyse (10) und eine <i>Pooled Patient-Level</i> Analyse (11) stimmen im Ergebnis eines</p>	

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erheblichen LDL-C-senkenden Potentials zwischen 48% und 52% exakt überein.	
<p>2. Stand des Wissens zu Inclisiran</p> <p>Inclisiran ist unter dem Handelsnamen LEQVIO® zugelassen und zur Anwendung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu diätetischer Therapie und in Kombination mit einem Statin und/oder anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis das LDL-C-Ziel nicht erreichen, allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen mit Statin-Intoleranz oder für die Patient*innen, für die ein Statin kontraindiziert ist. Die empfohlene Dosis ist 284 mg Inclisiran als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inclisiran (Leqvio) gemäß Fachinformation</p> <p>Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Dossier und Bewertung von Inclisiran</p> <p>3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapien</p> <p>Als vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapien gelten zwei Konstellationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes/der Ärztin unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-Resorptions-Hemmern und Anionen Austauschern und - PCSK9 Hemmer oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht ist diese Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapieproblematisch, da sie nicht der allgemeinen Praxis entspricht und gerade nicht gemeinhin als Standard gilt (siehe 3.8.). 	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inclisiran:</p> <ul style="list-style-type: none"> – maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern <p>b) <u>Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab oder Alirocumab) ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inclisiran:</p>

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – Evolocumab¹ oder Alirocumab² oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.
	<p>3.2 Studien mit Inclisiran</p> <p>Ergebnisse der Pooled Patient-Level Analyse und einer Metaanalyse zur Effektivität einer LDL-C Senkung, zusätzlich zu allen verfügbaren oralen LDL-C senkenden Therapien, sind in drei Phase III Studien bei 3.660 Patient*innen mit Familiärer Hypercholesterinämie oder Atherosklerose bedingten kardiovaskulären Erkrankungen eine mit Inclisiran erreichte LDL- C- Senkung zwischen 48% und 52%. (10,11).</p>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inclisiran zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ergänzend zu einer Diät wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.
	<p>3.3 Endpunkte</p> <p>3.3.1 LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung</p> <p>Das Ausmaß der mit halbjährlichen Inclisiran-Injektionen erreichbaren LDL- C- Senkung in Studien des ORION - Studienprogramms veranschaulicht Abbildung 1.</p>	<p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

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

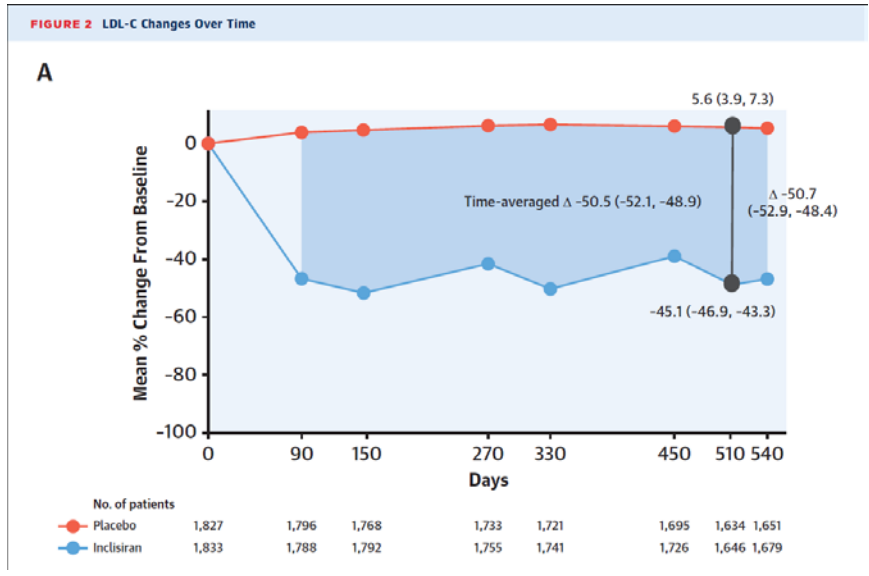


Abb1.:
Gepoolte Analyse der ORION Phase III Daten im ORION Programm Prozentuale LDL-C-Senkung der ITT (Intention to Treat) Patient*innen (11)

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.1.2 Nebenwirkungen</p> <p>In beiden Analysen zu den Phase III-Studien wurden zur Sicherheit und Verträglichkeit lediglich das Auftreten milder transienter Reaktionen im Bereich der Injektionsstellen aufgeführt. Aufgrund der nur zweimal jährlich notwendigen Injektion ist dies ein absolut seltenes Ereignis.</p>	<p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p>Die Studien im ORION-Studienprogramm entsprechen üblichen internationalen Standards und enthalten darüber hinaus auch explizit Daten, von in Deutschland eingeschlossenen Teilnehmern. Damit sind die Studienresultate auch auf Deutschland anwendbar.</p>	<p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>3.5 Bericht des IQWiG</p> <p>Zur <u>Fragestellung 1</u> von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Inclisiran bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, erkennt das IQWiG keinen Beleg.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ebenso wird zur <u>Fragestellung 2</u> von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Inclisiran bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind, kein Beleg erkannt.</p> <p>Vom pU vorgelegte Studien erfüllten einerseits das Kriterium einer Mindestdauer von 12 Monaten und andererseits die Vorgaben für eine in den Studien angewandte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht.</p>	
	<p>3.6 Ausmaße des Zusatznutzens</p> <p>Die vom IQWiG angeführten formalen Gründe für die Nicht-Eignung vorliegender Inclisiran – Studien, als Beleg für die beantragten Indikationen, sind aus klinischer und patientenorientierter Sicht kritisch zu bewerten und werden nicht geteilt.</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
	<p>3.7 Zur Studiendauer</p> <p>Für praktisch alle medikamentösen Maßnahmen der LDL-Senkung gilt, dass ihr maximaler Effekt spätestens nach einigen Monaten erreicht wird. Es gibt daher keine wissenschaftlich begründete</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rationale dafür, die pharmakodynamische Wirkung eines LDL-senkenden Medikaments erst nach einer Behandlungsdauer von einem Jahr zu bewerten.</p> <p>Eine Studiendauer von weniger als 12 Monaten erfüllt also durchaus die Anforderungen für die Ableitung des Zusatznutzens der ausgewiesenen LDL-Cholesterin-Senkung. Wie in Abb. 2 dargestellt, sind der Wirkungseintritt von Inclisiran auf LDL-C innerhalb von 14 Tagen und die zusätzliche LDL-C Senkung durch eine zweite Gabe nach 3 Monaten ablesbar.</p> <div data-bbox="293 874 1122 1332"> </div> <p>Abb. 2 Änderungen von LDL- Cholesterin bei 2 Dosen Inclisiran Regime (9)</p>	

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten zu Wirkungen und Verträglichkeit der Behandlung mit Inclisiran liegen darüber hinaus in den Phase III Studien des ORION-Programm mit jeweils 18 Monaten vor. Damit ist auch das vom IQWiG angegebene Kriterium der Mindestdauer in jeweils hochrangig publizierten randomisierten kontrollierten Studien erfüllt.</p>	
	<p>3.8 Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Als zVT werden u.a. eine „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes / der Ärztin unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern“ oder ggf. „Evolocumab oder LDL-Apherese bei therapierefraktären Verläufen“ angenommen.</p> <p>Zu Beginn des ORION - Studienprogramms mit Inclisiran war Ezetimib laut G-BA noch nicht medizinischer Standard. Zudem haben bis heute Ezetimib und insbesondere Anionenaustauscher keine wirkliche Versorgungsrelevanz: Ezetimib < 5% in der Verschreibung, Anionenaustauscher werden wegen subjektiv beeinträchtigender Nebenwirkungen praktisch nicht mehr verschrieben. Damit sind diese Substanzen gegenwärtig kein Standard in der Versorgung.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.</p> <p>In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den</p>

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit steht das in der IQWiG - Stellungnahme zugrunde gelegte Kriterium für eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Widerspruch zum Kriterium der allgemeinen Praxis.</p> <p>Aus publizierten „real world“- Daten zur Erreichung von LDL- C- Behandlungszielen ergibt sich durchgehend, dass nur bei deutlich weniger als einem Drittel der Betroffenen die vom G-BA als zweckmäßig aufgefasste Behandlung vorlag. Danach standen in deutschen Allgemeinpraxen 2,8 % eines Kollektivs von 42,767 Patient*innen unter hochintensiver Statintherapie und der Anteil von Patient*innen mit einer Nicht-Statintherapie (zu der Ezetimib gehört) war mit 1,3 % vernachlässigbar. Hierbei ist diese auch nicht als Bestandteil einer Kombinationstherapie ersichtlich (6).</p> <p>In einer kürzlich publizierten Studie wurde der LDL-C- Zielerreichungsgrad nach 2016 geltenden Leitlinien demjenigen gegenübergestellt, der der Leitlinien - Aktualisierung 2019 entsprach (7). Die Erhebung in 18 europäischen Ländern - einschließlich Deutschlands - ergab, dass bei 38% der Patient*innen mit Atherosklerose bedingten Erkrankungen die empfohlene hochintensive Statin-Monotherapie verschrieben wurde. Die Anwendung einer Kombinationstherapie beschränkte sich auf 9% für Ezetimib und 1% für PCSK9- Inhibitoren. Insofern erfüllen die im</p>	<p>einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.</p> <p>Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT² eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert. Vor diesem Hintergrund werden insbesondere Fibrate nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statins-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage</p>

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.

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossier vorgelegten Studien den realen Standard zweckmäßiger Vergleichstherapie.</p> <p>Weitere Optionen - mit Ausnahme der PCSK9-Antikörper - sind limitiert. Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Verträglichkeit, der geringen LDL-C Senkung, unzureichenden Wirksamkeitsbelegen bzgl. ASCVD und hoher Kosten werden Anionenaustauscher in Deutschland allenfalls in extrem - seltenen Einzelfällen eingesetzt und stellen keine praxisrelevante Vergleichstherapie dar. Auch eine maximale Dosis-Steigerung der Statine ist nur mit geringen zusätzlichen Effekten assoziiert. Eine Verdoppelung einer Statin-Dosierung führt zu ca. 6-8% zusätzlicher LDL-C Senkung (kompetitiver Antagonismus an der HMG-CoA Reduktase) bei gleichzeitig überproportionaler Zunahme von UAW (1). Tatsächlich erreicht nur eine Minderheit der Hochrisiko-Patient*innen in Deutschland ein LDL-C < 70 mg/dl. Das aktuelle Ziel von < 55 mg/dl wird nur sehr selten erreicht (<10%) (12,13).</p> <p>Fazit: Die vorliegenden RCT zeigen, dass Inclisiran eine wirksame LDL-C Senkung, zusätzlich zu einer adäquaten Vergleichstherapie erreicht, welche wesentlich intensiver ist als die Therapie in der Versorgungsrealität. Die Studien ORION 9, 10 und 11 (14,15) sind daher geeignet, um den Zusatznutzen von Inclisiran abzuleiten. Vor dem Hintergrund der geringen Möglichkeiten zur LDL-C Senkung in</p>	<p>kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen.</p> <p>Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u.ä.).</p> <p>Kann mit einer maximal tolerierten 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, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab dar. Evolocumab und Alirocumab können somit – unter Beachtung der</p>

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deutschland unter den etablierten Therapien, besteht der dringende Bedarf für weitere Therapie-Optionen.	Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Option für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden. Evolocumab, Alirocumab und LDL-Apherese stellen für die Patientengruppe b) gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.
	<p>4. Schlussfolgerung und Ausblick</p> <p>Mit Inclisiran liegt eine innovative Behandlungsmöglichkeit zur Senkung des LDL-Cholesterins vor. LDL-Cholesterin ist der relevanteste pathogenetische Faktor Atherosklerose-bedingter Krankheitskomplikationen. Der Nutzen der LDL-Senkung -zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist über Jahrzehnte in zahlreichen randomisierten kontrollierten klinischen Studien belegt. Die hierbei bestehende Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Ausmaß der LDL-C- Senkung und Rate verhinderbarer kardiovaskulärer Ereignisse begründet Evidenz-basierte Leitlinien mit der Empfehlung möglichst niedriger risikobasierter LDL-C-Zielwerte. Diese werden im Versorgungsalltag aus verschiedensten dargelegten Gründen nur zu einem kleineren Teil erreicht. Soweit die unzureichende Wirkung und Verträglichkeit der bestehenden Therapiestandards die Einschränkung begründen, liegt mit dem Wirkstoff Inclisiran eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit vor.</p>	<p>Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Leqvio mit dem Wirkstoff Inclisiran.</p> <p>Inclisiran ist zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein damit verbesserbares Ausschöpfen des präventiven Potentials der LDL-Cholesterin-Behandlung ist auch präventivmedizinisch ein relevanter Zusatznutzen.</p> <p>Fazit: Das Vorbringen rein formaler Aspekte ohne Berücksichtigung der dargestellten medizinischen Argumente zur Beurteilung des Zusatznutzens in der IQWiG – Stellungnahme, ist aus Sicht der unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften nicht nachvollziehbar und nicht sinnvoll.</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt.</p> <p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab oder Alirocumab) ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Als Zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Evolocumab oder Alirocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei</p>

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.
	<p>5. Weiterer „Medical Need“: Statin-assoziierte Beschwerden sind ein häufiges klinisches Problem mit limitierten Therapie-Optionen</p> <p>Statin-assoziierte Beschwerden sind ein häufiges klinisches Problem mit limitierten Therapie-Optionen. Beschwerden unter Statin-Einnahme, insbesondere Statin-assoziierte Muskelschmerzen, sind häufig (16). Die betroffene Patientengruppe ist nicht vernachlässigbar klein und durch hohes ASCVD Risiko bei nicht-kontrolliertem Cholesterin und hohem Ressourcen-Verbrauch im Gesundheitswesen charakterisiert. Ihre Behandlung mit den zugelassenen LDL-senkenden Therapien ist in der Praxis schwierig. Es besteht daher ein großer Bedarf neuer LDL-senkender Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Eine Besonderheit der PCSK9- Hemmung besteht im Ausbleiben von Muskelbeschwerden bei hohem Ausmaß einer LDL-C-Senkung. Dies trifft sowohl auf Inclisiran als auch auf die seit einigen Jahren</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Inclisiran nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verfügbaren monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab zu.</p> <p>Fazit: Inclisiran stellt eine wichtige neue Therapie-Option für Patient*innen mit Statin-assoziierten Beschwerden dar.</p>	
	<p>6. Relevanz und klinische Bedeutung der PCSK9-Hemmung mit einem halbjährigen Dosierungsintervall</p> <p>Die positive Outcome-Evidenz für die PCSK9-Inhibition mit den monoklonalen Antikörpern Alirocumab und Evolocumab, findet Berücksichtigung in derzeit gültigen Empfehlungen zur Erreichung möglichst niedriger LDL-Konzentrationen bei Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (1). Diese Wirkstoffe erfordern eine 14- tägige oder 4-wöchige Applikation. Dennoch dürfte eine im Versorgungsalltag deutlich begrenzte Adhärenz auch mit der bisher initiierten PCSK9- Inhibitor Therapie zum bekannten Verfehlen einer LDL-Zielwert-Erreichung beitragen (17,18). Die erstmalig mögliche halbjährige Applikation des PCSK9-Synthese-Hemmers Inclisiran hat durch die hiermit mögliche Verbesserung von Adhärenz und Persistenz hohe klinische Relevanz und praktische Bedeutung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Inclisiran nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DACH, DGK, DDG, DGE, DGFF, DGIM, DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Empfehlung:</p> <p>Aus Sicht der unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften besteht ein großer Bedarf für die neue Substanz Inclisiran zur LDL-C-Kontrolle bei Hochrisiko-Patient*innen. Auf Grund der sicheren, einfachen, gut verträglichen und effektiven LDL-C-Senkung durch halbjährige parenterale Applikation dieser Substanz und des Medical Needs, mehr Patient*innen in die empfohlenen Zielbereiche zu bekommen, besteht zurzeit aus Sicht der Fachgesellschaften ein klarer Anhalt für einen relevanten Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen.</p> <p>Wirkungsweise und Effektivität von Inclisiran sind den am deutschen Markt etablierten und auf der Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern beruhenden Wirkstoffen Alirocumab und Evolocumab ähnlich. Inclisiran erweitert die Möglichkeiten einer effizienten LDL-Senkung für Patienten mit hohem und sehr hohem Herz-Kreislauf-Risiko. Die unterzeichnenden Fachgesellschaften sprechen sich daher ausdrücklich dafür aus, Inclisiran den beiden etablierten PCSK9-Hemmern Evolocumab und Alirocumab regulatorisch gleichzustellen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Inclisiran nach §35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455). Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418
- [2] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen MR, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglu L, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020 Jun 21;41(24):2313-2330. doi: [10.1093/eurheartj/ehz962](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962). PMID: 32052833; PMCID
- [3] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözüglü L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano 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 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: [10.1093/eurheartj/ehx144](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144). PMID: 28444290; PMCID: PMC5837225
- [4] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1397-405. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4). Epub 2015 Jan 9. PMID: 25579834.
- [5] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. 2016 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.pdf
- [6] März W et al., Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoproteincholesterol goal attainment in patients at high and very-highcardiovascular risk: Real world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 268 (2018) 99e107 doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020).
- [7] Ray KK et al., EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DAVINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology* 2020 doi:[10.1093/eurjpc/zwaa047](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047)
- [8] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, Sutherland JE, Hutabarat RM, Clausen VA, Karsten V, Cehelsky J, Nochur SV, Kotelianski V, Horton J, Mant T, Chiesa J, Ritter J, Munisamy M, Vaishnav AK, Gollob JA, Simon A. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet.* 2014 Jan 4;383(9911):60-68. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61914-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61914-5). Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094767; PMCID: PMC4387547

- [9] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1430-1440. doi: [10.1056/NEJMoa1615758](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615758). Epub 2017 Mar 17. PMID: [28306389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306389/).
- [10] Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2020 Nov 1;134:69-73. doi: [10.1016/j.amjcard.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018). Epub 2020 Aug 15. PMID: [32892993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892993/)
- [11] Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, Leiter LA, Landmesser U, Schwartz GG, Friedman A, Wijngaard PLJ, Garcia Conde L, Kastelein JJP; ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1182-1193. doi: [10.1016/j.jacc.2020.12.058](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058). PMID: [33663735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663735/)
- [12] Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol*. 2020 Sep 19. doi: [10.1007/s00392-020-01740-8](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01740-8). Epub ahead of print. PMID: [32949286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949286/)
- [13] Fox KM, Tai MH, Kostev K, Hatz M, Qian Y, Laufs U. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol*. 2018 May;107(5):380-388. doi: [10.1007/s00392-017-1193-z](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1193-z). Epub 2017 Dec 22. PMID: [29273856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273856/); PMCID: [PMC5913378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC5913378/).
- [14] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. doi: [10.1056/NEJMoa1913805](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805). Epub 2020 Mar 18. PMID: [32197277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197277/)
- [15] Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: [10.1056/NEJMoa1912387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387). Epub 2020 Mar 18. PMID: [32187462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187462/).
- [16] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1;36(17):1012-22. doi: [10.1093/eurheartj/ehv043](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043). Epub 2015 Feb 18. PMID: [25694464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25694464/); PMCID: [PMC4416140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC4416140/)
- [17] Zafir B, Egbaria A, Stein N, Elis A, Saliba W. PCSK9 inhibition in clinical practice: Treatment patterns and attainment of lipid goals in a large health maintenance organization. *J Clin Lipidol*. 2021 Jan-Feb;15(1):202-211.e2. doi: [10.1016/j.jacl.2020.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.11.004). Epub 2020 Nov 13. PMID: [33243717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243717/)
- [18] Piccinni C, Antonazzo IC, Maggioni AP, Pedrini A, Calabria S, Ronconi G, Dondi L, Martini N, Roberto G, Sampietro T, Sbrana F, Pino BD, Bigazzi F, Surdo GL, Volpi E, Biagini S, Gini R. PCSK9 Inhibitors' New Users: Analysis of Prescription Patterns and Patients' Characteristics from an Italian Real-world Study. *Clin Drug Investig*. 2020 Feb;40(2):173-181. doi: [10.1007/s40261-019-00877-3](https://doi.org/10.1007/s40261-019-00877-3). PMID: [3179731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3179731/)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Inclisiran (D-640)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Juni 2021
von 11:49 Uhr bis 12:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Tobisch
Herr Dr. Diwischek
Herr Dr. Klebs
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Knerr-Rupp
Herr Schwedler

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Löffler
Frau Schmid

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Stein
Frau Dr. Tabbert-Zitzler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Philipp
Herr Stahlberg

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Dr. Wille

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

Herr Prof. Dr. Landmesser
Herr Prof. Dr. Laufs

Angemeldete Teilnehmer für die **D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.:**

Herr Prof. Dr. Klose
Herr Prof. Dr. März

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):**

Herr Prof. Dr. Merkel

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF):**

Frau Dr. Vogt

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN):**

Herr Prof Dr. Schettler

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:49 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind im Stellungnahmeverfahren, in der mündlichen Anhörung zu Inclisiran. Wir bitten zunächst um Verständnis dafür, dass wir jetzt fast 20 Minuten verspätet sind, aber die vorherige Anhörung hat doch deutlich länger gedauert, als es geplant war.

Basis der heutigen Anhörung und des Stellungnahmeverfahrens für Inclisiran im Anwendungsgebiet primärer Hypercholesterinämie ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April 2021, zu der Stellung genommen haben Novartis als pharmazeutischer Unternehmer, die AkdÄ, die DGK, D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die DDG, die DGE, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen und die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Novo Nordisk Pharma, MSD Sharp & Dohme, Amgen GmbH, Sanofi-Aventis, Daiichi Sankyo und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein Frau Dr. Tobisch, Herr Dr. Diwischek, Herr Dr. Klebs und Herr Dr. Wasmuth, für die Fachgesellschaft AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Wille, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Landmesser und Herr Professor Dr. Laufs, für D A CH Herr Professor Dr. Klose und Herr Professor Dr. März, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Merkel, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch, für die DGFF Frau Dr. Vogt, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Dr. Schettler, für den vfa Herr Dr. Rasch, für Novo Frau Dr. Knerr-Rupp und Herr Schwedler, für MSD für Dr. Löffler und Frau Schmid, für Amgen Frau Stein und Frau Dr. Tabbert-Zitzler sowie für Daiichi Frau Dr. Philipp und Herr Stahlberg. Sie sind alle zugeschaltet. Ist noch jemand da, der begrüßt oder zurückgegrüßt werden möchte und noch nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit wir Zeit optimieren, gebe ich sofort dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einfürend die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Wirkstoff Inclisiran – wir sprechen über eine Markteinführung – hier darzutun. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

(Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das mache ich!)

– Hallo, Herr Wasmuth, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung heute zur Anhörung zu Inclisiran. Ich möchte zunächst das Team vorstellen, das heute mit mir hier im Raum ist, zunächst Stephanie Tobisch aus der Medizin, hinter mir sitzen Florian Diwischek und Sven Klebs, die auch das Dossier verantwortet haben und für die Gesundheitsökonomie zuständig sind. Mein Name ist Timo Wasmuth. Ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers verantwortlich.

Heute geht es um Inclisiran, und zwar im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie. Ich möchte heute insgesamt zu vier Punkten sprechen, erstens zu den Patienten im Anwendungsgebiet, zweitens zu den existierenden Therapieansätzen, drittens zum Profil von Inclisiran auch in Abgrenzung zu den existierenden Therapieansätzen, und viertens möchte ich einen Blick auf das besondere Erstattungsumfeld werfen, das wir in dieser Indikation haben.

Zum ersten Punkt, den Patienten im Anwendungsgebiet. Inclisiran wurde Ende 2019 von der Europäischen Kommission zugelassen, und zwar zur Behandlung Erwachsener mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie. Es handelt sich um Patienten, die einen erhöhten LDL-C-Wert im Blut haben. Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter LDL-C-Wert im Blut ein Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall ist. Das heißt umgekehrt: Eine effiziente LDL-C-Senkung reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Welche Patienten umfasst das Anwendungsgebiet? Zum einen sind das Patienten, die einen angestrebten LDL-C-Zielwert nicht erreichen, und zwar trotz maximal tolerierter Statindosis. Zum anderen sind es Patienten, die Statine nicht vertragen oder bei denen Statine kontraindiziert sind. Es sind Hochrisikopatienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis gehabt haben, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall, oder ein erhöhtes Risiko haben, ein solches Ereignis zu erleiden.

Zum zweiten Punkt, den bisherigen Therapieansätzen. Wir alle wissen, es gibt schon eine Reihe von Therapieoptionen zur LDL-C-Senkung. Lassen Sie mich die wichtigsten nennen. Wir haben die Statine, Ezetimib, PCSK9 hemmende Antikörper und natürlich Kombinationen aus den Präparaten.

Jetzt stellt sich eine weitere Therapieoption in diesem Anwendungsgebiet. Wir wissen, in diesem Anwendungsgebiet sind viele Patienten unzureichend therapiert. Nur etwa jeder dritte Patient erreicht tatsächlich den empfohlenen LDL-C-Zielwert. Das hat oft mit niedriger Adhärenz mit den aktuellen Therapien zu tun.

Das bringt mich zum dritten Punkt, dem Profil von Inclisiran. Inclisiran ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse. Das Prinzip: Die siRNA vermindert die Produktion des Enzyms PCSK9. Das heißt also, die Leber stärkt ihre Fähigkeit, das LDL-C aus dem Blut zu entfernen. Dadurch wird der LDL-C-Spiegel dauerhaft und stark gesenkt, und zwar um 50 Prozent. Die Wirkung von Inclisiran hält so lange an, dass Inclisiran nur zweimal pro Jahr verabreicht werden muss. Damit ist die Therapietreue der Patienten leichter sicherzustellen.

Schauen wir auf das Sicherheitsprofil von Inclisiran, so sehen wir, dass dieses auf Placeboniveau ist. Heute sprechen wir über die Zusatznutzenbewertung nach den Kriterien des AMNOG. Wie ist in dieser Hinsicht die Studiensituation? Inclisiran wurde von „The Medicines Company“ entwickelt, und Novartis hat „The Medicines Company“ im Januar 2020 übernommen. Die Zulassung basierte auf drei Studien, den Studien ORION 9, 10 und 11. Diese drei Studien haben gezeigt, dass Inclisiran bei der LDL-C-Senkung überlegen ist. Inclisiran wurde dabei zusätzlich zur Standardtherapie mit Placebo verglichen. Die drei Studien erfüllen nicht die speziellen Kriterien, die wir üblicherweise im AMNOG anlegen. Das heißt, es gibt aktuell keine Evidenz für einen Zusatznutzen.

Durch die Übernahme der Medicines Company hatten wir leider keinen Einfluss auf diese Studien, um diese so aufzusetzen, dass sie auch für das AMNOG geeignet sind. Die Bewertung

des IQWiG entspricht dieser Evidenzlage. Wir sind dennoch vom Wirkstoff überzeugt und haben weitere Studien im Plan.

Lassen Sie mich zum Schluss noch auf das besondere Erstattungsumfeld in dieser Indikation blicken. Ich denke, wir alle kennen die Besonderheit in diesem Markt. Wir wissen, für die PCSK9-Hemmer gibt es eine Verordnungseinschränkung. Inclisiran ist bei diesen Patienten ebenfalls einsetzbar, hat ein sehr ähnliches Anwendungsgebiet. Wir von Novartis haben daher den G-BA gebeten, zu prüfen, ob es auch für Inclisiran eine Verordnungseinschränkung analog zu den PCSK9-Hemmern geben kann und sollte.

Lassen Sie mich zusammenfassen. Inclisiran ist eine neue Therapieoption mit einem einzigartigen Wirkmechanismus. Es wirkt gezielt in der Leber. In Bezug auf die Wirksamkeit senkt es potent das LDL-C und hat das Potenzial, effektiv der weiteren Progression der Krankheit entgegenzuwirken. Von der Darreichungsform her hat es das Potenzial, die Therapietreue der Patienten deutlich zu verbessern, und das Sicherheitsprofil liegt auf Placeboniveau. – Vielen Dank. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. Sie haben die diversen Fragestellungen adressiert. Meine erste Frage geht an die Kliniker und die Fachgesellschaften. Es muss natürlich nicht jeder dazu etwas sagen, weil wir heute doch sehr viele Kliniker hier haben. Wir haben gerade gehört, dass die Senkung des LDL-C durch Inclisiran über eine PCSK9-Inhibition erfolgt. Sie soll – so haben Sie es gerade vorgetragen – vergleichbar mit den etablierten Präparaten Evolocumab und Alirocumab sein. Wie sehen Sie das aus der klinischen Praxis? Wir haben wenig oder keine Daten. Ist nach Ihrer Wahrnehmung entsprechend von einem ähnlichen Wirkungs- und Sicherheitsprofil auszugehen? Wenn ähnliches Wirkungs- und Sicherheitsprofil zu bejahen wären: Wir haben die bereits erwähnten etablierten und verfügbaren Präparate, wenn auch über den Umweg über einen Verordnungsaußchluss. Das kennen wir alle. Welche Patienten würden aus Ihrer praktischen klinischen Sicht speziell für eine Therapie mit Inclisiran infrage kommen? Könnte man da in irgendeiner Form sagen: Es gibt eine bestimmte Patientengruppe, wo das gegenüber den beiden Konkurrenzprodukten das Mittel der Wahl wäre? – Herr Mühlbauer und Herr Wille haben sich gemeldet. Dann würde ich auf weitere Wortmeldungen von den Praktikern warten. Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Schönen Dank, lieber Herr Hecken. Guten Morgen oder guten Mittag in die ganze Runde!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): „Mahlzeit“ sagt man da.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Es ist genau die entscheidende Frage: Wer könnte tatsächlich von dieser Therapie profitieren? Wenn ich es richtig verstanden habe, sind die Ausführungen von Herrn Wasmuth in der Richtung zu interpretieren, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt auch der pharmazeutische Unternehmer ... *[Tonstörung]* als nachgewiesen ansieht. Wir sprechen von patientenrelevantem Outcome. Ich möchte die große Diskussion der Zielwertdefinition und der Fire-and-forget-Strategie gar nicht groß aufmachen. Damit haben sich diese Kommission und dieser Ausschuss schon öfter befasst. Wenn ich es richtig verstanden habe, dann beansprucht zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt der pharmazeutische Unternehmer keinen Zusatznutzen und sieht das genauso wie die AkdÄ und wie übrigens auch das IQWiG. Das habe ich doch richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie haben Herrn Wasmuth richtig verstanden. Er beansprucht keinen Zusatznutzen. Er hat es ausdrücklich gesagt und den G-BA darum gebeten, wie bei den beiden anderen Wirkstoffen für einen Teil der Population einen Verordnungsausschluss parallel zu beschließen und nur für die apheresepflichtigen Patienten – ich kürze das jetzt brutal ab – als Mittel der Wahl mit der zVT teilersetzend für die Apherese hineinzubringen. Deshalb meine Fragestellung: Gibt es hier irgendwie, weil es relativ wenig Evidenz gibt, Vermutungen, Mutmaßungen, Hoffnungen, Erwartungen, dass sowohl von der Wirksamkeit wie von der Sicherheit her das mit den beiden Mitbewerbern zu vergleichen ist, und gäbe es möglicherweise eine Patientenpopulation, von der man sagen könnte: Da wäre der neue Wirkstoff vielleicht aufgrund von Gründen, die wir nicht kennen, im Augenblick zu präferieren? Das ist schlicht und ergreifend der Punkt.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Eine kurze Antwort von mir; dann würde ich gerne an Herrn Wille zur Kommentierung übergeben. Die Daten zur Sicherheit sehen bisher sehr gut aus. Wir haben natürlich nur einen relativ kurzen Zeitraum von 18 Monaten in der Betrachtung, wenn ich mich recht erinnere. Das ist für eine Langzeitgabe definitiv zu kurz. Wir haben aber zumindest bis auf unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle und eine einigermaßen damit korrespondierende Abbruchquote bei den Patienten keine wirklich alarmierenden Signale. Ein Vorteil – das hat Herr Wasmuth sicher gesagt –, wenn wir irgendwann in naher oder ferner Zukunft sehen, dass sich die pharmakologischen Effekte im patientenrelevanten Outcome niederschlagen, ist das lange Verabreichungsintervall von vielen Monaten. Das ist auch für die Compliance ein Vorteil. Das wird dann relevant werden, wenn wir wissen, dass wir den Patienten damit grundsätzlich etwas Gutes tun. – Herr Wille, wollen Sie das ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Nur kurz zur Ergänzung. Aus unserer Sicht ist zum einen bei den Zulassungsstudien, bei den ORION-Studien, wenn man die zielwertgerichtete Strategie verfolgt, die Behandlung in der Kontrollgruppe nicht ausreichend, weil das Prinzip des Einsatzes von Ezetimib nicht ausreichend genutzt worden ist, nur 50 Prozent. In einem Studienarm waren es gerade um die 10 Prozent. Wenn wir uns die ORION-Studien selber ansehen und nachsehen, welche klinisch relevanten Endpunkte untersucht worden sind, muss man zum einen sagen, dass dort nur Sicherheitsparameter untersucht worden sind, also explorativ, ohne dass das von unabhängigen Komitees adjudiziert worden ist, und dies sicherlich die Aussagekraft dieser Endpunkte reduziert. Wenn man sich das trotzdem ansieht, was wir gemacht haben, sieht man in über 18 Monaten trotz der relativ intensiven LDL-Senkung von 40 bis 50, zum Teil mehr Prozent keinen Einfluss innerhalb dieser 18 Monate auf relevante Endpunkte. Die Rate an Myokardinfarkten belief sich von plus 0,8 Prozent unter Inclisiran bis minus 1,5 Prozent in einer Studie. Andere Parameter, kardiovaskuläre Todesfälle, waren plus 0,4 bis minus 0,1 Prozent. Die Mortalität sah unverändert aus, die Insult-Rate war unverändert. Das ist natürlich ein Unterschied zu den Effekten der PCSK9-Hemmer, die ja wenn auch geringfügige Effekte, aber immerhin in dem primären Endpunkt, den Sie untersucht haben, positive Effekte gezeigt werden konnten, was insbesondere durch Reduktion von nicht fatalen Myokardinfarkten hervorgerufen worden ist. Die war immerhin in der Untersuchungszeit von 2,2 bis 2,8 Jahren positiv. Insofern kann man das nicht miteinander vergleichen. Man muss wahrscheinlich abwarten, was die Langzeitstudie an Ergebnissen bringt, auf die wir noch einige Jahre warten müssen.

Es ist eine durchaus interessante Substanz. Wir sind gespannt auf die Ergebnisse. – Das als Ergänzung von meiner Seite im Namen der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Herr Professor Landmesser, bitte.

Herr Prof. Dr. Landmesser (DGK): Herr Hecken, vielen Dank. – Ich darf für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie kurz darstellen, dass wir aus klinischer Sicht einen klaren Bedarf für weitere Therapieoptionen zur LDL-Cholesterin-Senkung sehen. Ich darf kurz erinnern, dass wir Kardiologen LDL ganz klar als kausalen Risikofaktor für die Progression atherosklerotischer Gefäßerkrankungen ansehen. Deshalb haben wir keinen Zweifel, dass eine LDL-Senkung wie auch das Ziel, das hier angegangen wird, PCSK9, zu einer prognostischen Verbesserung für die Patienten führen. Die angesprochene laufende Studie dient im Wesentlichen dazu, dass man weitere Sicherheitsdaten für diese neue Substanz bekommt.

Wir halten das für einen hochinnovativen Ansatz. Das ist der Beginn einer Nukleinsäure-basierten Therapie. Das kennen wir mittlerweile auch von der Covid-Impfung, auch wenn es da ein anderer Mechanismus ist. Das ist ein hocheffizienter Ansatz, der vor allem – das wurde schon angesprochen – bezüglich Patientenadhärenz sehr wahrscheinlich große Vorteile hat, weil man das nur zweimal jährlich applizieren muss. Die Patienten, die so etwas benötigen, sind vor allem kardiovaskuläre Hochrisikopatienten, die unter Statin- und Ezetimib-Therapie, die natürlich die primäre Therapie bleiben, nicht ausreichend eingestellt werden können. Das sind Patienten mit komplexer koronarer Herzerkrankung oder atherosklerotischer Mehrgefäßerkrankung, die unter der Standardtherapie nicht ausreichend eingestellt werden können.

Es gibt natürlich auch – das wurde eben angesprochen – die PCSK9-Antikörper-Therapie. Aber es ist aus klinischer Sicht wertvoll, eine Alternative zu haben, vor allem auch dann, wenn Patienten nicht gut auf eine solche Therapie ansprechen.

Insofern würden wir uns aus klinischer Perspektive enorm freuen, wenn wir das als Therapieoption in Deutschland zur Verfügung gestellt bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Landmesser. – Herr Professor März, bitte schön.

Herr Prof. Dr. März (D A CH): Ich möchte ganz konkret auf Ihre Frage, lieber Herr Hecken, eingehen. Zum Sicherheitsprofil – ich kann nur unterstützen, was Herr Mühlbauer gesagt hat – : Äquivalenz im Sicherheitsprofil, das heißt keine relevanten Signale zu den am Markt befindlichen monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9. Wirkung: Wirkungsstärke recht ähnlich. Wir müssen uns in Erinnerung rufen, dass PCSK9-Hemmung eine sehr ausgeprägte LDL-Senkung ermöglicht. Wesentlicher Vorteil ist die Dynamik der Wirkung, das heißt – Ulf Landmesser hat es schon angesprochen – zweimal im Jahr eine Applikation und damit deutliche Verbesserung der Compliance. So sehe ich die in Rede stehende Substanz Inclisiran. Ich denke, dass Wettbewerb am Markt sicherlich förderlich ist und dass eine unterschiedliche Behandlung von Evolocumab und Alirocumab einerseits und Inclisiran andererseits zu einer Wettbewerbsverzerrung führen würde. Die Wirkmechanismen sind so ähnlich, dass man hier nicht mit zweierlei Maß messen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor März. – Frau Vogt, bitte schön.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Bezüglich Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil ist die Studienlage sehr beruhigend für uns alle. Da kann ich mich meinen Vorrednern nur anschließen. Zweckmäßige Vergleichstherapie und Zusatznutzen: Aus klinischer Sicht ist der Zusatznutzen enorm, weil wir ein weiteres Präparat mit einem hochpotenten Ansatz haben. Das ist genau das, was wir für die Patienten benötigen, weil wir ein sehr breites Feld haben und, wie anfangs schon dargestellt, einfach zu viele Patienten nicht adäquat behandelt sind. Das liegt auch an Adhärenz- und Verträglichkeitsaspekten und vielen anderen; daran arbeiten wir jeden Tag. Das ist das, wo das Inclisiran uns sicherlich einen sehr wertvollen Baustein liefern kann. – Damit möchte ich Schluss machen. Ich schließe mich ansonsten den Vorrednern an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Vogt. – Herr Professor Schettler, bitte.

Herr Prof. Dr. Schettler (DGfN): Vielen Dank, lieber Herr Hecken. – Bezüglich des Sicherheitsprofils: Aus nephrologischer Sicht ist diese Substanz ähnlich wie bei den Antikörpern. Zum Sicherheitsprofil ist nicht viel hinzuzufügen. Die Wirksamkeit sehe ich genauso wie meine Vorrednerinnen und Vorredner, da gibt es keine Veränderung, ebenso bezüglich der Effektivität. Ich halte es auch für wichtig, dass man sagen kann, dass wir neben den Antikörpern – das ist vielleicht ein bisschen mehr aus der Praxis gesprochen; hier treten durchaus auch Nebenwirkungen auf – ein weiteres Alternativ- und Ausweichpräparat zur Verfügung haben, um die Zielwerte zu erreichen. Wie meine Vorrednerin eben schon sagte, stecken wir in dem Dilemma, dass viele Patienten ihre Zielwerte aus den genannten Gründen nicht erreichen können. Somit erweitert sich das Portfolio entsprechend.

Bezüglich der Apherese kann ich nur sagen, dass die Erfahrungen im Hinblick auf die PCSK9-Hemmer so waren, dass wir weiterhin Apheresepatienten generieren, weil diese Patienten teilweise so schwere Veränderungen haben, dass zunächst PCSK9-Hemmer insgesamt oder dieses Wirkprinzip keine zusätzlichen Effekte bezüglich des Ausschlusses der Lipoproteinapheresepatienten haben. Aber das sind Fettstoffwechselstörungen, die sehr selten auftreten und die ein weiteres Behandlungsverfahren brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schettler. – Herr Mühlbauer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke, Herr Hecken. – Ich habe ein bisschen viel Effektivität und Evidenz und Wirksamkeit gehört, sodass ich schon einen kleinen Pflock einschlagen möchte. Herr Wille hat vorhin ganz gut ausgeführt, dass wir keinerlei Effektivität im Sinne von patientenrelevanten Outcomes sehen. Die Studien ORION 9, 10 und 11 zusammen sind keine Megastudie, aber es sind immerhin 3.700 Patienten über 18 Monate, ja, auch keine Langzeitstudie. Insbesondere wäre meine Frage an Herrn Landmesser, weil er von der Effektivität so überzeugt ist: Wieso sieht man nicht einmal annähernd ein Signal eines patientenrelevanten Outcomes und teilweise sogar eher „schlechtere“ Ergebnisse unter der Behandlung als unter Placebo? Dementsprechend muss ich ganz klar davor warnen. Wir sind schon häufig in der Medizin einen sogenannten Holzweg gegangen und haben festgestellt, dass wir eine sehr gute Hypothese hatten und eine klar nachvollziehbare Hypothese zur Wirksamkeit, und am Ende sind wir doch auf die Nase gefallen. Ich sage hier und jetzt für die AkdÄ nicht, dass wir das für ein schlechtes Medikament halten, aber ich sage ganz klar, dass wir, was die Wirksamkeit im Sinne des patientenrelevanten Outcomes angeht, bisher über dieses Medikament nichts wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Jetzt haben Sie hinreichend provokativ Herrn Landmesser angesprochen. Dem gebe ich sofort das Wort. Ring frei zur erneuten Provokation, dann haben wir wieder alle wach. Das ist um die Mittagsstunde immer gut. Herr Landmesser, jetzt also mit Schockgerät und Gott weiß was, mit allem, was der Kardiologe so zu bieten hat.

Herr Prof. Dr. Landmesser (DGK): Ich möchte es eher wissenschaftlich beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schade.

Herr Prof. Dr. Landmesser (DGK): Soll ich etwas deutlicher werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, machen Sie.

Herr Prof. Dr. Landmesser (DGK): Die Studie, die eben angesprochen worden ist, ist von der Beobachtungsdauer in der Tat nicht als eine klinische Outcome-Studie ausgelegt. Dafür läuft eine entsprechende, die ORION-4-Studie. In sehr vielen Studien haben wir die Beobachtung gemacht, dass man bei der LDL-Cholesterin-Senkung im ersten Jahr sehr wenig Reduktion hat, dass der eigentliche Benefit im zweiten Jahr deutlicher ist, im dritten Jahr noch deutlicher. Deshalb war nicht zu erwarten, dass bei dieser kurzzeitigen Studie der klinische Outcome beurteilt werden kann. Warum wir sagen, dass wir davon überzeugt sind, dass das Therapieprinzip funktioniert, ist, weil wir zahlreiche genetische Studien haben, die zeigen, dass PCSK9 ein kausaler Faktor zur Progression der koronaren Herzerkrankung ist. Wir haben die entsprechenden Studien mit der Antikörpertherapie, die das klinisch belegt haben. In der Tat haben wir, was die Wirksamkeit betrifft, keinen Zweifel. Das wird in der ORION-4-Studie zu sehen sein. Aus meiner Sicht ist die klinisch relevante Frage die Sicherheit, dass man das an einer größeren Patientenzahl zeigt. Darum, dass wir mit einem Ansatz der LDL-Senkung, der PCSK9 als Target hat, die Progression atherosklerotischer Gefäßerkrankungen aufhalten können, haben wir keinen Zweifel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Landmesser. – Herr Klose hat sich zu dem gemeldet, was Herr Mühlbauer gesagt hat.

Herr Prof. Dr. Klose (D A CH): Vielen Dank, Herr Hecken. – Angesichts des hohen Stellenwertes, den die IQWiG-Bewertung für diesen Ausschuss hat, möchte ich ganz kurz zusammenfassen, was die Fachgesellschaften zu dieser IQWiG-Bewertung beigetragen haben. Das war einmal die nicht nachvollziehbare Bewertung, dass die Behandlungsdauer zu kurz sei, um eine LDL-Senkung zu beweisen. Das andere Argument war, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht gegeben wäre. Dazu hat Frau Vogt schon gesagt: Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist ein Maßstab, der hier angeführt wird, der verständlich ist, der aber der allgemeinen Therapie entgegensteht, die für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen und der Prävention mit Lipidsenkern gängig ist. Das heißt, der Anteil von Ezetimib entspricht der Behandlungsrealität auch bei uns. Insofern ist es ein Parameter, der praktisch nicht ablehnbar ist. Die LDL-Senkung ist in diesen Studien in einem Zeitraum nachweisbar gewesen, der völlig ausreichend ist. Somit sind diese beiden Argumente des IQWiG für die Fachgesellschaften nicht nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klose. – Herr März, bitte.

Herr Prof. Dr. März (D A CH): Ich habe an sich dem, was Ulf Landmesser gesagt hat, wenig hinzuzufügen. Es ist definitiv so, dass wir im ersten Jahr auch in der Statintherapie in Studien keinen Effekt sehen. Insofern sollte man die Daten nicht überstrapazieren.

Gerald Klose hat mir noch ein Stichwort gegeben. Ich rege höflichst an, dass die Austauschharztherapie aus dem Armentarium der Vergleichstherapien herausgenommen wird. Das ist ein medizinischer Anachronismus. Niemand verschreibt diese Präparate mehr, weil sie ganz schlecht toleriert werden und es völlig aussichtslos ist, eine ausreichende Compliance hinzubekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr März. Ich nehme zur Kenntnis, was Sie am Ende so charmant gesagt haben. Darüber diskutieren wir ein anderes Mal. – Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Danke, Herr Professor Hecken. – Ja, wir haben keinen Zusatznutzen auf Basis der aktuellen Studien reklamiert; das war zwischenzeitlich im Raum.

Ich möchte an Herrn Klebs aus unserem Team das Wort weiterreichen, wenn es in Ihrem Sinn ist, der noch kurz zu den Ergebnissen der Zulassungsstudien mit entsprechenden Zahlen aus dem EPAR sagen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wasmuth. – Herr Dr. Klebs.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Vielen Dank. – Bevor wir mit Ihnen über einzelne Effekte in den Einzelstudien diskutieren, ist es einfacher, wenn wir uns auf den EPAR beziehen. Der hat nämlich die entsprechenden Studien zusammengefasst. Da gibt es veröffentlicht, für jeden einsehbar, eine entsprechende Darstellung. Da hat man in einer explorativen Analyse die MACE-Ergebnisse aus Sicht einer Zulassungsbehörde zusammengestellt, und man sieht, dass es in der Placebo-Gruppe 9,5 Prozent der Patienten mit einem MACE gab, in der Inclisiran-Gruppe 7,1 Prozent der Patienten. Wir haben die ganze Limitation der kurzen Studiendauer schon gehört. Die EMA hat es einzeln dargestellt für diejenigen, die es im Detail sehen wollen.

Das zusammenfassend: Aus EPAR-Sicht gibt es einen klaren Trend auch nach dieser kurzen Zeit, was die MACE-Ereignisse angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Klebs. – Jetzt erhält Herr Professor Merkel das Wort.

Herr Prof. Dr. Merkel (DGE): Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie: Wir haben uns den anderen Fachgesellschaften angeschlossen. Wir stimmen den Fachgesellschaften zu. Wir stimmen auch der Tatsache zu, dass wir natürlich gespannt sind auf die richtige Endpunktstudie ORION 4. Das wurde von Professor Landmesser erwähnt. Das heißt, wir und ich in meiner Person stellen uns hinter die Vorredner. Ich sehe im Moment ehrlicherweise weniger Dissens in der Bewertung in dieser Runde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Merkel. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich wollte kurz auf die MACE eingehen, was gerade erwähnt worden ist. Man muss dazusagen, dass es offenbar eine Diskrepanz gibt, die man eigentlich auflösen kann. Wenn man die einzelnen Komponenten dieses MACE zusammenzählt, kommt man bei Weitem nicht auf die Werte, die im EPAR angegeben sind. –

Das vielleicht nur am Rande, weil das nur eine explorative und nicht mit dem Anspruch eines Beweises durchgeführte Analyse war.

Ich wollte auf die großen Hoffnungen, dass die Effektivität schon kommen wird, wenn LDL ausreichend gesenkt wird, zu sprechen kommen. Wir haben ein neues Therapieprinzip, das wir in Gänze gar nicht überblicken werden, das, was in Langzeitstudien dabei herauskommt. Ich würde da – ich knüpfe ein bisschen an Herrn Mühlbauer an – auf die Vergangenheit zurückkommen. Da gab es gerade bei den Lipidsenkern ein Beispiel, die Cholesterin-Ester-Transport-Protein-Hemmer, wo wir ein schönes Beispiel haben, dass wir in einer Studie mit dem Torcetrapib – jeder wird das kennen – trotz deutlicher Senkung der LDL-Werte im Endeffekt nach ein paar Jahren – ich weiß es nicht genau, es waren vier oder fünf Jahre – bei einem großen Patientenkollektiv eine erhöhte Mortalität hatten, eine Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen. Es kam zu anderen Studien. Eine war neutral ausgefallen, die dritte mit einem marginalen Nutzen.

Vor dem Hintergrund dieses Beispiels bei diesem neuen Therapieprinzip von Inclisiran sich so darauf zu verlassen, halten wir für ein bisschen zu optimistisch. – Das als Ergänzung, wie verlässlich LDL-Änderungen im patientenrelevanten Outcome in Verbesserung umzusetzen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wille. – Darauf wollen Herr Professor Landmesser und Herr Professor Klose replizieren. Damit würde ich die Disputation zwischen AkdÄ und Fachgesellschaften beenden. Denn darüber machen wir einmal einen Kongress. Da haben wir Zeit. Dann können wir mit Herrn März auch die Diskussion über zVT führen und Gott weiß was. Dann tun wir etwas, damit der Blutdruck hochgeht und das Herz blubbert und Diabetes außer Kontrolle gerät. Das wäre mein Vorschlag zur Güte, weil wir vorankommen müssen. – Aber wir arbeiten das jetzt ordnungsgemäß ab, wie wir es gelernt haben. Ich will in Erinnerung rufen: Wir haben heute noch zwei Anhörungen und noch etwa 42 Tagesordnungspunkte. Vor diesem Hintergrund wäre es ganz hübsch, wenn wir uns jetzt voranbewegen würden. – Herr Landmesser, bitte.

Herr Prof. Dr. Landmesser (DGK): Herzlichen Dank, Herr Hecken, dass ich darauf antworten darf. Ich mache es auch ganz kurz. – Die CETP-Hemmer wurden entwickelt, um HDL anzuheben. Wir haben heute klar erkannt, dass das kein Ziel ist. Die genetischen Studien haben gezeigt, dass das kein kausaler Faktor ist. Die angesprochene Substanz, das Torcetrapib, hatte den Blutdruck angehoben. Das ist wahrscheinlich der Mechanismus, warum diese Studie ungünstig ausgegangen ist. Es gab für eine andere Studie mit Anacetrapib durchaus eine Risikoreduktion aufgrund der sehr moderaten LDL-Senkung. Ich würde das in der Tat nicht mit dem aktuellen Ansatz vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Landmesser. – Herr Klose.

Herr Prof. Dr. Klose (D A CH): Herr Landmesser hat das eigentlich vorweggenommen. Ich wollte sagen, dass die Beziehung zur eventuell nicht beweisbaren Nützlichkeit der LDL-Senkung durch die CETP-Hemmer-Studie wegen eines ganz anderen Wirkungsmechanismus nicht begründet ist. Hier haben wir die PCSK9-Wirkung. Die ist etabliert.

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

Herr Prof. Dr. März (D A CH): Ich reiche durch.

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

Frau Dr. Vogt (DGFF): Ebenso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Ich bedanke mich herzlich. – Frau Hager.

Frau Hager: Vielen Dank. – Es wurde an unterschiedlicher Stelle die Studie ORION 4 angesprochen. Da interessiert uns, ob sie relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung liefern kann. Das ist eine Frage an den pU. Die drei Zulassungsstudien ORION 9, 10 und 11 haben Sie gar nicht erst eingereicht, weil im Kontrollarm eine andere Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Wie sieht es in der ORION 4 aus: Welche Therapie wird dort im Vergleichsarm durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Dazu Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Es ist natürlich die spannende Frage: Wie sieht es mit ORION 4 aus? Wir haben prinzipiell das Dossier vollständig abgegeben. Im Anhang ist wie immer alles dabei. Zu der Studie ORION 4 kann Herr Klebs noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Klebs, bitte. – Herr Dr. Klebs, wir hören Sie nicht.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Entschuldigung, unser Videokonferenzsystem steigt zum Teil aus. – Neben der Nutzenbewertung haben wir immer den regulatorischen Aspekt zu berücksichtigen. Die Studie wird vermutlich 2026 beendet werden. Da wird man dann anhand der Daten sehen müssen, was herauskommt. Es ist schwer zu spekulieren. Wir wollen sowohl eine Zulassung als auch eine positive Nutzenbewertung. Es kann durchaus sein, dass wir uns Teilpopulationen der CVOT-Studie werden ansehen müssen. Wir planen zusätzlich eine AMNOG-Studie. Wir haben dementsprechend Beratungen mit Ihnen durchgeführt und sind da im Gespräch. Die letzte Beratung war im Oktober letzten Jahres.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, okay?

Frau Hager: So ganz ist meine Frage noch nicht beantwortet. Wird in der ORION 4 die zVT umgesetzt? Das ist im Grunde meine konkrete Frage. Oder wird da die gleiche Therapie eingesetzt wie bereits in der ORION 9, 10 und 11?

Herr Dr. Klebs (Novartis): Grundsätzlich ist es auch in dieser Studie so, dass Patienten, um das Label zu erfüllen, auf einer maximal tolerierten Statindosis sein müssen. Zusätzlich können auch andere Lipidsenker gegeben werden. Die Zulassung möchte natürlich, dass die Behandlung nach Randomisierung möglichst stabil bleibt. Das haben wir auch in anderen Studien gesehen, in denen das so war, dass das nicht ausschließt, dass das einer zVT-Umsetzung entspricht. Wie gesagt, vielleicht nicht für alle Patienten, vielleicht müssen wir uns Teilpopulationen anschauen. Aber es ist schwer, jetzt darüber zu spekulieren, wie die Populationen 2026 tatsächlich aussehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klebs. – Frau Hager, okay?

(Frau Hager: Ja, vielen Dank!)

– Danke schön. – Ich bin immer dankbar, wenn ich merke, wie sehr uns internationale Konzerne in der Digitalisierung voraus sind. Bei Ihnen geht das wie geschmiert, während wir als juristische Person des öffentlichen Rechts nicht nur langsam, sondern auch rückständig sind. Novartis hat wirklich ganz schlechte Qualität. Daran müssen wir arbeiten. Aber das machen wir auch bei dem vorhin angesprochenen Symposium. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Das wäre genau meine Frage gewesen, Frau Hager. Ich habe vielleicht noch eine Ergänzung. Bei der ORION 4 erheben Sie sicherlich auch die Lebensqualität, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klebs.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Das ist eine Studie, zu der Frau Tobisch antworten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Tobisch.

Frau Dr. Tobisch (Novartis): Vielen Dank für diese Frage. Im Sinne der Lebensqualität bzw. der patientenrelevanten Endpunkte werden hier natürlich Mortalität und Morbidität erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Das reicht der Frau Teupen nicht.

Frau Teupen: Also keine Lebensqualität?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es auch verstanden. Wenn du nicht stirbst und ein bisschen gesünder wirst, ist das Lebensqualität an sich, und was wollen Sie mehr, Frau Teupen? – Entschuldigung, das war eine zynische Bemerkung.

Frau Dr. Tobisch (Novartis): Lassen Sie mich noch ergänzen. Der EQ-5D-Fragebogen wird in dieser Studie auch verwendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Bänke, bitte! – Jetzt bin ich aber enttäuscht. Keine Fragen mehr? – Frau Ten Thoren, bitte.

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe eine kurze Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Patientenzahl.

Frau Dr. Ten Thoren: Genau, es geht indirekt um die Patientenzahl, aber mehr von hinten rum. Ich habe eine Frage zur LDL-Wert-Bestimmung. Dabei würde mich interessieren, wie stabil ein solcher LDL-Wert in der Regel ist. Das heißt, wird der LDL-Wert in der Regel mehrfach bestimmt, um beurteilen zu können, ob eine Therapieanpassung notwendig ist, oder reicht quasi ein einmaliger Ausreißer?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Herr Schettler verraten. Er beantwortet diese Frage. Er hat zuerst mit dem Kopf genickt, und beim zweiten Teil hat er den Kopf geschüttelt. Aber das müssen wir noch protokollieren.

Herr Dr. Schettler (DGfN): Lieber Herr Hecken, vielen Dank, dass Sie mich so scharf beobachten. Ich muss aufpassen, wie ich reagiere. – Es ist tatsächlich so, bei jeder Therapieeinstellung messen Sie mehrfach den LDL-Cholesterin-Wert, um eine

Verlaufsbeurteilung zu machen. a) misst man dabei indirekt die Compliance zu dem Präparat und b) natürlich auch die Effektivität. Wie wir das von den Statinen kennen, gibt es ein Escape-Phänomen, das wir manchmal beobachten, bei diesen Substanzen einfach nicht, aber dafür sind die Substanzen zum Teil so neu auf dem Markt, dass man das entsprechend im Follow-up regelmäßig tut.

(Frau Dr. Ten Thoren: Danke schön!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön; die Frage ist beantwortet. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich frage mich, inwiefern man den Begriff Adhärenz vor Compliance bevorzugen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann sind wir da, wo wir eben waren. Herr Wasmuth, ich vermute, Sie fassen den Disput zwischen der AkdÄ und den weiteren klinischen Stellungnehmern zusammen und werden uns Ihre Sicht der Dinge schildern. Oder macht das ein anderer?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das würde wieder ich machen. Ich habe die Kamera ausgemacht und hoffe, dass Sie mich dann gut hören können. Wir arbeiten an den technischen Problemen für das nächste Mal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das haben wir hier auch manchmal. Temporär verändert sich die Leitungsqualität. Bitte schön, Herr Wasmuth, es ist jetzt ein bisschen besser. Es ist nicht mehr ganz so rappend und hakend. Bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wunderbar, dann probieren wir es so. – Ich weiß nicht, ob ich die Diskussion zwischen der AkdÄ und der Fachgesellschaft zusammenfassen kann. Aber vielleicht ein paar Punkte, die heute in der Diskussion wichtig waren.

Wir haben über Inclisiran geredet, 2020 zugelassen. Das habe ich, glaube ich, am Anfang falsch gesagt. Wir sind im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie. Die Zulassungsstudien – über die haben wir kurz geredet – erfüllen nicht die Kriterien des AMNOG. Da gibt es keinen Disput mit dem IQWiG, denke ich. Wir haben heute auch gehört, dass es sich bei Inclisiran um eine wichtige Therapiealternative handelt: wegen der Wirksamkeit der LDL-C-Senkung, wegen der Darreichungsform, in Bezug auf die Therapietreue und auch wegen der Sicherheit, die auf Placeboniveau liegt. Das heißt, wir sind weiterhin vom Wirkstoff überzeugt. Wir haben heute kurz über die Studie ORION 4 gesprochen. Wir planen, weitere Evidenz zu generieren. Das ist übrigens nicht die einzige Studie, die wir haben. Wir schauen uns immer das Thema Lebensqualität an.

Wir haben heute auch kurz über das Thema Verordnungseinschränkung geredet. Ich denke, wir sehen für Inclisiran eine ähnliche Population wie für PCSK9-Hemmer, auch eine ähnliche Größe der Patientenpopulation.

Ich darf mich für die Aufmerksamkeit bedanken und wünsche Ihnen für heute noch eine gute Sitzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth. Nur weil das zu kurz gekommen ist; Sie hatten das am Anfang adressiert, ich hatte es auch gesagt: Verordnungsaußchluss wäre die Population der apheresepflichtigen Patienten – ich meine,

das ist im Prinzip Ihr Begehrt –, wie es bei den anderen beiden PCSK9-Hemmern auch geschehen ist. – Nur damit wir das in Erinnerung gerufen haben.

Herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer, aber auch herzlichen Dank an die AkdÄ und an die sonstigen Kliniker, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was vorgetragen worden ist, selbstverständlich zu wägen haben und in die Entscheidung einbeziehen. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen einen angenehmen restlichen Tag und eine schöne Mittagspause.

Schluss der Anhörung: 12:40 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2020-B-244 Inclisiran

Stand: Oktober 2020

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

Inclisiran primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>LDL-Apherese</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p><u>LDL-Apherese:</u> Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren</p> <p><u>Ezetimib:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben - IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib <p><u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach 35 a SGBV</u> Evolocumab vom 2. September 2018 und 9. März 2016 Alirocumab vom 2. Mai 2019 und 4. Mai 2016</p> <p><u>Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III</u> 35. Lipidsenker 35a. Evolocumab 35b. Alirocumab</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inclisiran	<p>geplantes Anwendungsgebiet:</p> <p>Inclisiran ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist</p> <p><u>Primäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Pravastatin Heumann 2017-08)</p>
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDLCholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (FI Atorvastatin Hennig® 2020-03)</p>
Fluvastatin C10AA04 generisch	<p><u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1). (FI Fluvastatin ratiopharm® 2018-07)</p>
Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin Heumannr®	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u> Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Rosuvastatin Heumann® 2018-10)</p>
Simvastatin C10AA01 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1). (FI Simva-Hennig® 2020-02)
Pitavastatin C10AA08 LIVAZO	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. (Lauer Taxe Bearbeitungsstand 2020-09)
Lovastatin C10AA02 Lovastatin ratiopharm®	Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterin-ämie 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® 2015-11)
Fibrate	
Fenofibrat C10AB05 generisch	Fenofibrat 200 Heumann ist angezeigt als 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-Cholesterinwerten, - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, - bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Fenofibrat Heumann® 2018-01)
Bezafibrat C10AB02 generisch	[...] angezeigt als 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	Gevilon ist angezeigt als 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird
- primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Primäre Prävention

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

(FI Gevilon® 2019-10)

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-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie 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-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.
- Chologene Diarrhoen
- Pruritus oder Ikterus bei partiellem Gallengangverschluss

Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden.

Bisher gibt es keine kontrollierten Langzeitversuche, welche die Wirkung von Colestyramin bei der primären oder sekundären Prävention von Komplikationen der Arteriosklerose belegen.

(FI Colestyramin ratiopharm® 2018-08)

Colesevelam
C10AC04
Cholestagel®

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

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

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

(FI Cholestagel® 2018-11)

PCSK9-Inhibitoren

Evolocumab

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C10AX13 Repatha®	<p>Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.</p> <p><u>Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung</u> 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:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 <p>Zu Studienergebnissen bzgl. der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. (FI Repatha®, 2020-04)</p>
---------------------	---

Andere Lipidsenker

Ezetimib C10AX09 Ezetrol®	<p><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.</p> <p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer</p>
---------------------------------	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</p> <p><u>Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)</u> EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie. (FI Ezetrol® 2018-11)</p>
Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy®	<p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> INEGY ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u> 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht • Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten. (FI Inegy® 2020-02)</p>
Ezetimib/ Atorvastatin Atozet® C10BA05	<p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Atozet ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht • Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. (FI Atozet® 2019-09)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-244 (Inclisiran)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	6
3.2 Cochrane Reviews	18
3.3 Systematische Reviews.....	20
3.4 Leitlinien.....	69
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	100
Referenzen	103
Anhang	107

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutem Koronarsyndrom
AEs	adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAS	bile acid sequestrants
BEL	Best Evidence Level
CAD	coronary artery disease
CETP	cholesterol ester transfer protein inhibitors
CVD	cardiovascular disease
DAHTA	DAHTA Datenbank
EZT	ezetimibe
FBT	fibrates
FH	Familiäre Hypercholesterolämie/Familial hypercholesterolaemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
LoE	Level of Evidence
Lp(a)	lipoprotein(a)
MACE	major cardiovascular events
MTP	microsomal transfer protein inhibitors
NGC	National Guideline Clearinghouse

NIA	niacin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NST	non-statin lipid-lowering agents
OMG3	omega-3 fatty acids
OR	Odds Ratio
PCSK	proprotein convertasen subtilisin/kexin-9 inhibitors
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
ST	Statin
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
TG	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Primäre Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) und gemischte Dyslipidämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.09.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ERCI, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1352 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 37 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2017 [15].

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

Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Nummer 35a –
Evolocumab

Vom 20. April 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. April 2017 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 18. Mai 2017 (BAnz AT 16.06.2017 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt 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.

Siehe auch: G-BA, 2019 [14].

Anlage III Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 13. September 2019

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

35. Lipidsenker, Arzneimittel und sonstige Produkte

- ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Aluminiumclofibrat, Orotsäure bei Hyperlipidämie.¹

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.²

35a. Evolocumab

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

Dies gilt nicht für Patienten

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

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

35b. Alirocumab

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

Dies gilt nicht für Patienten

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

(z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

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

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

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

G-BA, 2019 [16].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 - Alirocumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. September 2015:

Praluent® ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

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

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019¹:

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

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

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

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

a1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit))

mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

b1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a), a1), a2), b), b1), b2), c): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [17].

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

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 08. Mai 2018:

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

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

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

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

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

Praluent® ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

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

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019¹:

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

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

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

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

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

G-BA, 2009 [15].

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Dezember 2018 (BAnz AT 01.02.2019 B2), wie folgt zu ändern:

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

IQWiG, 2019 [21].

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

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

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

Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

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

Die Studie HIJ-PROPER wurde, anders als geplant, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Auswirkungen der unterschiedlichen LDL-C-Zielwertstrategien zwischen den Behandlungsgruppen auf die Ergebnisse der Studie nicht abgeschätzt werden können und somit unklar ist, inwiefern beobachtete Effekte auf Ezetimib zurückzuführen sind. Deshalb wurden alle weiteren durch die Informationsbeschaffung eingeschlossenen Studien daraufhin überprüft, ob sie in der Lage sind, die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen.

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

Ergebnisse zu Fragestellung 1

Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden

Aufgrund der Studiengröße und der jeweils nur mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit kann keine der weiteren 6 identifizierten Studien das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung

1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT infrage stellen oder die Aussagesicherheit erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht in der Nutzenbewertung betrachtet.

Studiencharakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMPROVE-IT als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) aufgrund hoher und zwischen den Behandlungsgruppen zeitlich differenzieller Abbruchraten als hoch bewertet. Für die Ergebnisse aller weiteren relevanten Endpunkte wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für den Endpunkt MACE maximal Anhaltspunkte, für alle weiteren relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der zur Bewertung herangezogene kombinierte Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod (definiert als KHK-Tod, Tod durch atherosklerotische vaskuläre Erkrankung oder Tod durch andere, nicht atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen), nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten eines

Ereignisses für 1 der 3 Einzelkomponenten. Für den Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Dieser zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Effektschätzung beträgt $HR = 1,00$ mit dem 95 %-Konfidenzintervall [0,89; 1,13]. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib / Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

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

Zusammenfassung der Beleglage

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

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

Ergebnisse zu Fragestellung 2

Studiencharakteristika

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

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

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

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

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

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

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

Zusammenfassung der Beleglage

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

Fazit

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

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

3.2 Cochrane Reviews

Adams S et al., 2020 [1].

Pitavastatin for lowering lipids.

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- Pitavastatin

Komparator:

- Control (siehe Ergebnisse)

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- up to March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-seven studies (five RCTs and 42 before-and-after studies) in 5436 participants

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

- The summary of all 'Risk of bias' tools for the lipid effects suggests a high risk of bias. However, the lipid parameter outcomes are probably relatively resistant to bias. If anything, a high risk of bias would lead to an overestimate of the lipidlowering effects rather than an underestimate. However, because of the objectivity of the measurement of the lipid

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.3 Systematische Reviews

Hsu HY et al., 2020 [19].

Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to investigate whether intensive lipid-lowering therapies reduce greater cardiovascular disease risks in primary prevention settings.

Methodik

Population:

- population without clinically evident coronary artery disease

Intervention:

- intensive lipid-lowering group

Komparator:

- standard lipid-lowering group

Endpunkte:

- cardiovascular events of interest and all-cause mortality rate

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library databases were searched from inception to March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 18 randomized controlled trials were included.
- A total of 103,864 participants were randomly allocated to the more intensive lipid-lowering (N= 52, 008) and control (N= 51,856) groups.

Charakteristika der Population:

- Mean follow-up duration was 4.0 years (range 1–7.4 years). Mean baseline LDL-C level was 144.7 mg/dL (range 106.1–205.3 mg/dL). Greater LDL-C reduction (19.0–49.1%) was noted in the intensive lipid-lowering group than in the standard lipid-lowering group (– 6.5–15.3%) at 1–2 years of follow-up. Mean age of participants was 60 years (range 30–80 years). The proportion of women varied from 0 to 87.4% within studies. Six trials had total diabetes participants, and the prevalence of diabetes population for the rest of the trials was between 1.2 and 24.6%.

Qualität der Studien:

Study	Overall risk of bias
LRC-CPPT, 1984	Low
HRS, 1987	Some Concerns
ACAPS, 1994	Low
WOSCOPS, 1995	Low
AFCAPS/TexCAPS, 1998	Low
Sasaki et al., 2002	High
ASCOT-LLA, 2003	Low
Beiswizen et al., 2004	Low
CARDS, 2004	Low
FIELD, 2005	Low
MEGA, 2006	Low
ASPEN, 2006	Some Concerns
JUPITOR, 2008	Low
Hellwig et al., 2009	Some Concerns
SHARP, 2011	Low
HOPE-3, 2016	Low
EMPATHY, 2018	High
Kitas et al., 2019	Low

Studienergebnisse:

- The risk reductions in cardiovascular outcomes and all-cause mortality associated with more intensive vs. standard lipid-lowering therapy across all trials were 24 and 10%, respectively (RR 0.76, 95% confidence interval 0.68–0.85; RR 0.90, 95% confidence interval 0.83–0.97); however, the risk reduction varied by baseline LDL-C level in the trial. A greater risk reduction was noted with higher LDL-C level.

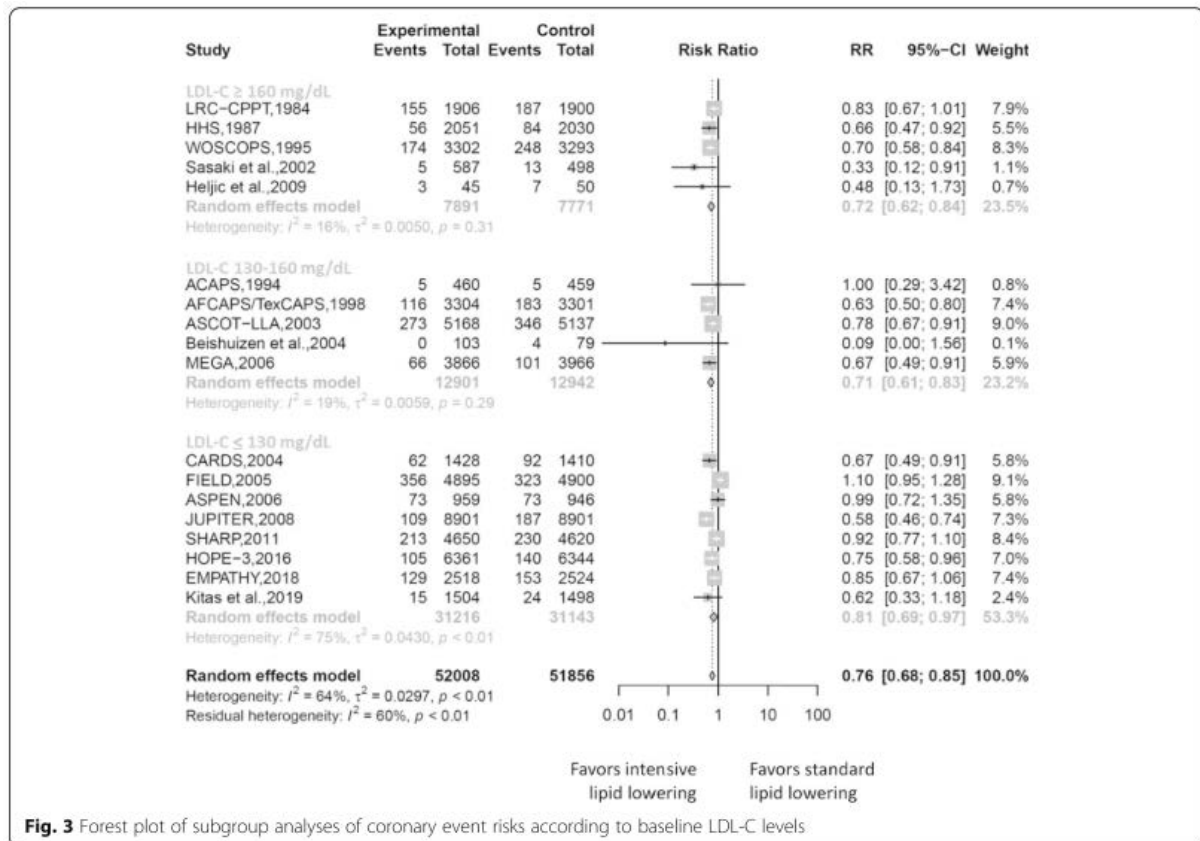


Fig. 3 Forest plot of subgroup analyses of coronary event risks according to baseline LDL-C levels

- Intensive lipid-lowering for coronary heart disease protection was more pronounced in the nondiabetic populations than in the diabetic populations.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our study indicates that more intensive LDL-C lowering was associated with a greater reduction in risk of CVD and all-cause mortality in trials of patients with higher baseline LDL-C levels. Intensive lipidlowering among patients without diabetes remains an important strategy for cardiovascular risk reduction. Further studies are urgently needed to clarify the benefits of intensive lipid-lowering on diabetes populations.

Ida S et al., 2019 [20].

Efficacy and safety of pemafibrate administration in patients with dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia.

Population:

- Patients with dyslipidemia

Intervention/Komparator:

- Pemafibrate versus placebo

- Pemafibrate versus fenofibrate
- The dose of pemafibrate was 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, or 0.4 mg/day. The comparison group was placebo and fenofibrate (100, 106.6, or 200 mg/day).

Endpunkte:

- Lipid and glucose metabolism-related parameters
- Total AEs, the increase in hepatobiliary enzyme activities [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and γ -glutamyl transpeptidase (γ GTP) activities above the normal upper limit], kidney disorder (creatinine 1.5 mg/dL or more), and creatine kinase (CK) increase (above the normal upper limit).

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search was performed on November 1, 2018, using MEDLINE (from 1960), Trials Registry (from 1960), and ClinicalTrials.gov.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool
- Subgroup analysis including: (1) baseline TG \geq 300 mg/dL and TG < 300 mg/dL type, (2) presence/ absence of diabetes type and (3) presence/absence of concomitant statin use type.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs (n = 1623 patients)

Charakteristika der Population:

- Mean patient age was 52 years, the mean ratio of female patients was 16.9%, and the mean examination period was 16 weeks.

Table 1 Characteristics of pemafibrate Interventions Included in the present meta-analysis compared with placebo or fenofibrate Interventions

No.	References	Year	Region	No. of patients	Age (years)	% women	BMI (kg/m ²)	Diabetes (%)	Hypertension (%)	Statin (%)	Study duration (weeks)	TG (mmol/L)
1	Ishibashi et al. [11]	2016	Japan	224	48	2.9	26.8	11.4	25.7	0	12	3.4
2	Arai et al. [17]	2017	Japan	423	55	20	26.2	29.3	58.5	100	24	4.3
3	Arai et al. [12]	2018	Japan	526	49	12	26.9	16.3	34.9	0	12	346 (mg/dL)
4	Araki et al. [18]	2018	Japan	166	61	34	26	100	37	40.4	24	3.2
5	Ishibashi et al. [19]	2018	Japan	225	53	21	26.1	6.8	24.7	0	24	2.7
6	Matsuba et al. [20]	2018	Japan	27	46	0	25.8	0	18.2	0	12	3.4
7	Yamashita et al. [21]	2018	Japan	32	52	29	25	12.5	31.3	0	4	2.9

Unless indicated otherwise, data are shown as mean values
BMI body mass index, TG triglycerides

Qualität der Studien:

No Reference	Randomization procedure	Allocation concealment	Blinding of personnel and participants	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome assessment	Selective reporting
1 [11]	L	L	L	L	L	L
2 [17]	U	U	U	U	L	L
3 [12]	L	L	L	L	L	L
4 [18]	L	L	L	L	L	L
5 [19]	L	L	L	L	L	L
6 [20]	L	L	L	L	H	L
7 [21]	L	L	L	L	L	L

Studienergebnisse:

Effect on TG level

- In the pemafibrate group, TG level decreased significantly compared with the placebo group (SMD, - 1.38; 95% CI, - 1.63 to - 1.12; $P < 0.001$; $I^2 = 78\%$ ($P < 0.001$)).
- Regardless of the dose of pemafibrate, TG in the pemafibrate group decreased significantly compared to the placebo group.
- On the other hand, there was no significant difference in TG level between the pemafibrate and fenofibrate groups (SMD, - 0.16; 95% CI, - 0.36 to 0.03; $P = 0.10$; $I^2 = 75\%$ ($P < 0.001$)).

Effect on HDL-C level

- In the pemafibrate group, HDL-C level increased significantly compared with the placebo group (SMD, 0.77; 95% CI, 0.66–0.89; $P < 0.001$; $I^2 = 0\%$ ($P = 0.45$)).
- Regardless of the dose of pemafibrate, HDL-C level in the pemafibrate group decreased significantly compared to the placebo group.
- On the other hand, there was no significant difference in HDL-C level between the pemafibrate and fenofibrate groups.

Effect on LDL-C level

- In the pemafibrate group, LDL-C level increased significantly, compared with the placebo group (SMD, 0.19; 95% CI, 0.06–0.33; $P = 0.006$; $I^2 = 28\%$ ($P = 0.17$)).
- In the pemafibrate group, the LDL-C level was significantly higher than in the fenofibrate group, an effect which was particularly marked at the 0.4 mg dose pemafibrate group.

Effect on non-HDL-C level

- The non-HDL-C level was significantly lower in the pemafibrate group than in the placebo group (SMD, - 0.39; 95% CI, - 0.51 to - 0.28; $P < 0.001$; $I^2 = 0\%$ ($P = 0.58$)).
- No significant difference in non-HDL-C level was observed between the pemafibrate and fenofibrate groups.

Effect on homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)

- In the pemafibrate group, the HOMA-IR was significantly lower than in the placebo group (SMD, - 0.27; 95% CI, - 0.39 to - 0.14; $P < 0.001$; $I^2 = 0\%$ ($P = 0.94$)).
- no significant difference in HOMA-IR between the pemafibrate and fenofibrate groups.

Effect on HbA1c level

- No significant difference in HbA1c level between the pemafibrate group and the placebo group (SMD, 0.03; 95% CI, - 0.15 to 0.20; P = 0.76; I²= 0% (P = 0.94).), and between the pemafibrate group and the fenofibrate group.

Subgroup analysis on the effect on TG level

- in the pemafibrate and placebo groups, the TG level decreased significantly in the pemafibrate group compared with the placebo group, regardless of the baseline TG value, the presence or absence of diabetes and the presence or absence of the concomitant use of statin.

Adverse Events

- no significant difference in total AEs between the pemafibrate group and the placebo group (OR, 0.92; 95% CI, 0.74–1.14; P = 0.45; I² =0% (P=0.83)).
- total AEs in the pemafibrate group was significantly lower than in the fenofibrate group (OR, 0.60; 95% CI, 0.49–0.73; P < 0.001; I² =0% (P=0.49)).
- The frequency of hepatobiliary enzyme activity increase was significantly lower in the pemafibrate group as compared with either the placebo group (OR, 0.33; 95% CI, 0.21– 0.52; P < 0.001; I² =0% (P=0.61)) or the fenofibrate group (OR, 0.14; 95% CI, 0.10–0.20; P < 0.001; I² =48.6% (P=0.10)).).
- In particular, ALT activity decreased significantly following administration of pemafibrate as compared with the placebo group while γ GTP activity decreased significantly as compared with both the placebo group and the fenofibrate group.
- no difference in the frequency of kidney dysfunction when comparing the pemafibrate group and the placebo group (OR, 1.67; 95% CI, 0.63–4.42; P = 0.30; I² =0% (P=0.99)) or when comparing with the fenofibrate group (OR, 0.51; 95% CI, 0.20–1.32; P = 0.19; I² =0% (P=0.80)). However, although Cre level increased in the pemafibrate group compared with the placebo group, the increase in Cre level in the pemafibrate group was significantly lower than in the fenofibrate group.
- No significant difference was found in the frequency of CK activity increase between the pemafibrate group and the placebo group (OR, 0.50; 95% CI, 0.24–1.05; P = 0.07; I² =0% (P=0.58)) nor between the pemafibrate and fenofibrate groups (OR, 0.55; 95% CI, 0.21– 1.45; P = 0.23; I² =0% (P=0.98)).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, using a meta-analysis of RCTs, we investigated the efficacy and safety of pemafibrate administration in patients with dyslipidemia. The lipid profile significantly improved in the pemafibrate group than in the placebo group. Apart from the fact that the pemafibrate group showed a lipid-improving effect equivalent to that in the fenofibrate group, the total AEs was significantly fewer in the pemafibrate group than in the fenofibrate group and the hepatobiliary enzyme activity was actually improved. However, the clinical data of daily medical practice and the long-term efficacy and safety of pemafibrate administration need to be investigated in future studies.

Karatasakis A et al., 2017 [22].

Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials

Siehe auch: **Qian LJ et al., 2017 [27]**.

Fragestellung

We sought to examine the efficacy and safety of 2 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: alirocumab and evolocumab.

Methodik

Population:

- Adults with hypercholesterolemia

Intervention:

- PCSK9 antibodies: evolocumab, alirocumab

Komparator:

- No PCSK9 antibodies

Endpunkte:

- All-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction (MI), unstable angina requiring hospitalization, congestive heart failure exacerbation requiring hospitalization, stroke, coronary revascularization, neurocognitive adverse events, new onset or worsening of preexisting diabetes mellitus, increase in serum creatine kinase level, increase in serum alanine or aspartate aminotransferase levels, myalgia, and treatment-emergent serious adverse events, lipid end points.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Embase, CENTRAL, and ClinicalTrials.gov up to March 18, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Alirocumab was used in 18 studies (28 treatment arms)
- Evolocumab used in 17 studies (39 treatment arms)
- placebo was the most common control used (52 control arms), with ezetimibe used in 17 arms, and standard therapy in 2 arms

Charakteristika der Population:

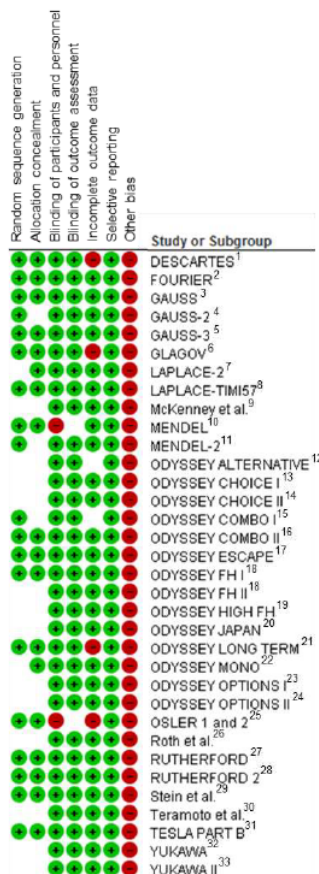
- Eight studies were of an exclusively familial hypercholesterolemia (FH) population
 - seven studies with only heterozygous familial hypercholesterolemia
 - one study with only homozygous familial hypercholesterolemia
- Five studies included only patients intolerant to statins
- One study with coronary artery disease + hypercholesterolemia
- Mean age was 61.0 - 2.8 years, and 67.6% of participants were men
- Mean baseline LDL-C was 106.0-22.3 mg/dL (2.7-0.6 mmol/L)

- The majority of study participants (91.8%) were on stable statin therapy at baseline, and 58.4% were on an intensive statin regimen.

Qualität der Studien:

- “Other Bias” in all studies detected (without explanation)
- two trials with incomplete outcome data.
- Not all items presented.

Figure S2. Risk of bias assessment of included studies



Studienergebnisse:

All-cause Mortality

- Evolocumab: OR = 1.03 (95% CI: 0.90, 1.18); $I^2 = 0\%$, $P = 0.43$
- Alirocumab: OR = 0.46 (95% CI: 0.24, 0.89); $I^2 = 18\%$, $P = 0.26$

Cardiovascular Mortality

- Evolocumab: OR = 1.04 (95% CI: 0.87, 1.24); $I^2 = 0\%$, $P = 0.83$
- Alirocumab: OR = 1.01 (95% CI: 0.85, 1.19); $I^2 = 0\%$, $P = 0.74$

Myocardial infarction

- Evolocumab: OR = 0.73 (95% CI: 0.64, 0.82); $I^2 = 0\%$, $P = 0.99$
- Alirocumab: OR = 0.72 (95% CI: 0.64, 0.81); $I^2 = 0\%$, $P = 0.77$

Stroke

- Evolocumab: OR = 0.79 (95% CI: 0.66, 0.95); $I^2 = 0\%$, $P = 0.87$

- Alirocumab: OR = 1.53 (95% CI: 0.52, 4.52); $I^2 = 0\%$, $P = 0.92$

Coronary revascularization

- Evolocumab: OR = 0.76 (95% CI: 0.70, 0.84); $I^2 = 0\%$, $P = 0.60$
- Alirocumab: OR = 1.21 (95% CI: 0.81, 1.81); $I^2 = 0\%$, $P = 0.82$

Unstable angina

- Evolocumab: OR = 0.98 (95% CI: 0.82, 1.17); $I^2 = 0\%$, $P = 0.83$
- Alirocumab: OR = 0.73 [95% CI: 0.11, 4.65]; $I^2 = 0\%$, $P = 0.55$

Congestive heart failure exacerbation:

- Evolocumab: OR = 0.99 (95% CI: 0.86, 1.13); $I^2 = 0\%$, $P = 0.86$
- Alirocumab: OR = 0.84 (95% CI: 0.37, 1.92); $I^2 = 0\%$, $P = 0.80$

Neurocognitive adverse events:

- Evolocumab: OR = 1.26 (95% CI: 0.64, 2.48); $I^2 = 53\%$; $P = 0.10$
- Alirocumab: OR = 1.04 (95% CI: 0.56, 1.94); $I^2 = 0\%$, $P = 0.65$

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our comprehensive meta-analysis of 35 RCTs shows that, compared with no PCSK9 inhibitor administration, treatment with PCSK9 inhibitors results in improvement in cardiovascular outcomes, including MI, stroke, and coronary revascularization; no statistically significant change in the rate of adverse events, including neurocognitive adverse events, and incident or worsening of pre-existing diabetes mellitus; and dramatic reductions in atherogenic lipid fractions. Although there was no statistically significant improvement in mortality, metaregression analysis revealed an association between higher baseline LDL-C and an all-cause mortality benefit, which needs further evaluation in RCTs.

Kommentare zum Review

- Risk of Bias Assessment unvollständig: nicht alle Items angegeben. Bei allen Studien wurde „Other Bias“ beobachtet. Allerdings findet sich keine Ausführung zur Art dieses Bias.
- Die Autoren berichten Interessenskonflikte von moderat bis beträchtlich.
- Eine Studie schloss Patienten mit HoFH ein.

Toth PP et al., 2017 [33].

Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia

Fragestellung

Systematic review and network meta-analysis to compare LDL-C reduction with evolocumab to other lipid-lowering therapies (including alirocumab) in patients receiving statin background therapy.

Methodik

Population:

- Patients with hypercholesterolemia whose condition is not adequately controlled according to European lipid goals with moderate- to high-intensity statin background therapy and who remain at risk of cardiovascular events

Intervention:

- Evolocumab and other pharmacologic agents for the management of hypercholesterolemia

Komparator:

- Placebo (ie, background statin therapy alone) and all other therapies that share a common comparator

Endpunkt:

- Percentage change from baseline in LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-HDL-C, apolipoprotein B (ApoB), and lipoprotein (a) [Lp(a)] and cardiovascular events, adverse event (AE), treatment-related AE, and serious AE

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, the Cochrane Databases of Systematic Reviews and Controlled Trials CENTRAL, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, and the Health Technology Assessment Database from inception to August 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool
- Network meta-analysis was conducted using Bayesian models

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

69 trials of lipid-lowering therapies enrolled patients requiring further LDL-C reduction while on maximally tolerated medium- or high-intensity statin, of which 15 could be relevant for inclusion in LDL-C reduction networks with evolocumab, alirocumab, ezetimibe, and placebo as treatment arms were found.

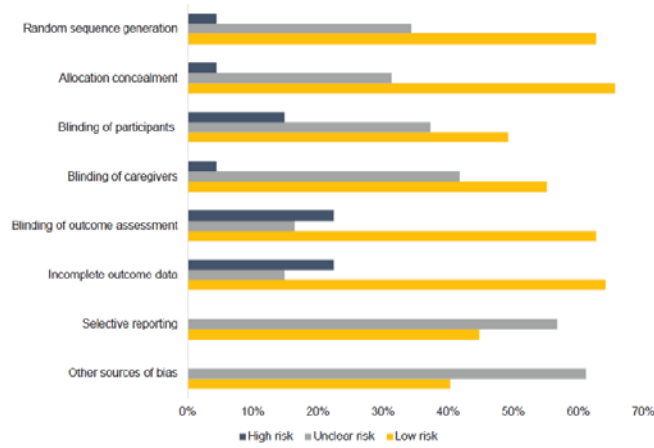
- 5 studies of Evolocumab (all vs Placebo, one additionally vs. Ezetimibe)
- 9 studies of Alirocumab (nicht relevant für diese Synopse)
- 1 study comparing Ezetimibe vs. Placebo
- Netzwerk der Metaanalyse siehe Abbildung 1 im Anhang

Charakteristika der Population:

- Patients requiring further LDL-C reduction while on maximally tolerated medium- or high-intensity statin
- Studiencharakteristika siehe Tabelle 1 im Anhang

Qualität der Studien:

Figure S2. Risk of Bias Assessed in 69 Trials



Studienergebnisse:

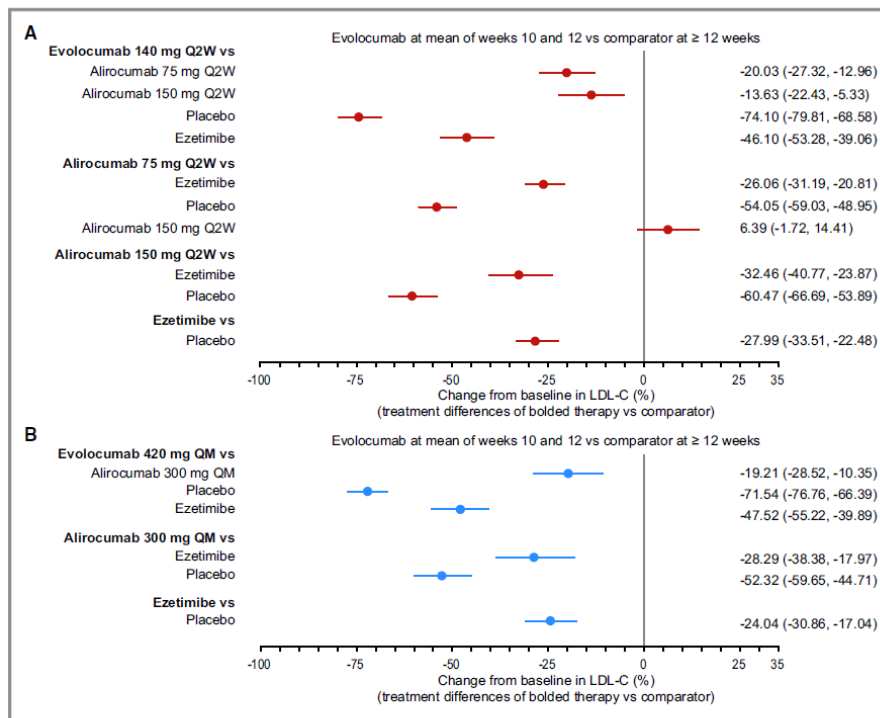
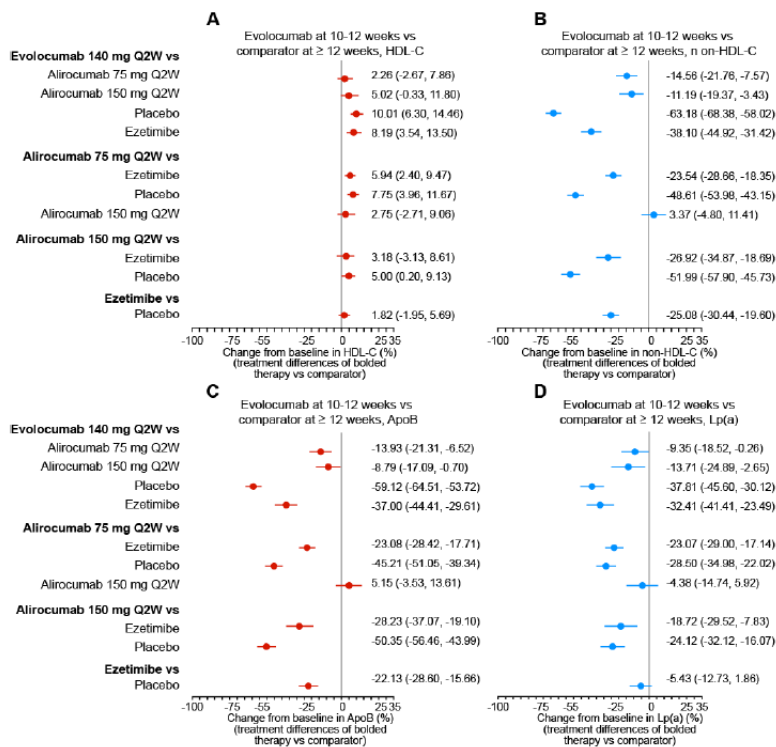


Figure 3. Treatment difference in percentage LDL-C change (95% credible interval) in response to evolocumab 140 mg Q2W network (A) or evolocumab 420 mg QM network (B): evolocumab at the mean of weeks 10 and 12 vs comparator at ≥ 12 weeks. LDL-C indicates low-density lipoprotein cholesterol; Q2W, every 2 weeks; QM, every month.

Network meta-analysis of HDL-C, ApoB und Lp(a)

Figure S7. Treatment Difference in Percent (95% Credible Interval) Change from Baseline, Evolocumab 140 mg Q2W at the Mean of Weeks of 10 and 12 vs Comparator at ≥ 12 Weeks: Panel A, HDL-C; Panel B, Non-HDL-C; Panel C, ApoB; Panel D, Lp(a).



LDL-C indicates low-density lipoprotein cholesterol; Q2W, every 2 weeks; QM, every month.

Safety

Table 2. Risk Ratio (95% CI) for Occurrence of Any AE, Treatment-Related AE, and Serious AE

Comparison	Any AE	Treatment-Related AE	Serious AE
Evolocumab 140 mg Q2W vs placebo	1.10 (0.93-1.29)	1.10 (0.42-2.85)	0.96 (0.44-2.09)
Evolocumab 420 mg QM vs placebo	1.03 (0.91-1.18)	1.47 (1.03-2.09)	0.91 (0.38-2.16)
Alirocumab 75 mg Q2W vs placebo	1.06 (0.92-1.22)	1.25 (0.87-1.81)	1.00 (0.74-1.34)
Alirocumab 150 mg Q2W vs placebo	1.25 (0.76-2.08)	NR	1.05 (0.40-2.75)
Alirocumab 300 mg QM vs placebo	1.26 (0.89-1.79)	1.17 (1.01-1.35)	1.03 (0.07-15.78)
Ezetimibe vs placebo	1.04 (0.89-1.21)	1.17 (0.68-2.00)	0.77 (0.44-1.36)

AE indicates adverse event; CI, confidence interval; NR, not reported; Q2W, every 2 weeks; QM, monthly.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Based on network meta-analyses, the PCSK9 inhibitors evolocumab and alirocumab were associated with reductions in LDL-C of 54% to 74% versus placebo and 26% to 46% versus ezetimibe in patients not adequately controlled by statins alone. Recognizing the limitations of indirect comparison, our synthesis of the available data shows a greater reduction with evolocumab in LDL-C versus alirocumab 75 mg Q2W with evidence also suggesting more intense LDL-C reduction versus alirocumab 150 mg Q2W. There was some evidence to suggest that evolocumab may also significantly increase HDLC and decrease non-HDL-C, ApoB, and Lp(a) levels in comparison to alirocumab and other treatments. Further research is needed into the effects of evolocumab and alirocumab on the risk of cardiovascular events.

Kommentare zum Review

- Ein Großteil der eingeschlossenen Studien war von kurzer Dauer (häufig 12 oder 24 Wochen)

Shaya FT et al., 2019 [30].

Lipid-Lowering Efficacy of Ezetimibe in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses

Fragestellung

„[...] we conducted a systematic literature review and meta-analyses to assess the LDL-C-lowering efficacy of ezetimibe in patients with ASCVD and the high-risk subgroup of patients with recent (event in the last 1 year) ACS.“

Methodik

Population:

- Patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or acute coronary syndrome:
 - defined as those with a prior history of myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary or other arterial revascularization, stroke, transient ischemic attack, or peripheral arterial disease.

Intervention:

- Ezetimibe therapy, received with or without other lipid-lowering therapies (LLTs)

Komparator:

- Nicht eingeschränkt.

Endpunkte:

- Primary: mean change in LDL-C from baseline at 6 months, with sensitivity analyses at 1-, 3-, 9-, and 12-month timepoints (or closest reported timepoint to those).

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via the PubMed platform), Embase (via OVID), and the Cochrane Central Database of Controlled Trials (via the Wiley platform), starting date through to 27 August 2018 for MEDLINE and to 28 August 2018 for Embase and the Cochrane Central Database of Controlled Trials.
- Manual search on the reference lists of identified eligible studies and published systematic literature reviews and for conference abstracts listed in Embase and specific congress proceedings from January 2015 through August 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool for systematic reviews

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 records matching the eligibility criteria were identified through the systematic literature review, 12 studies included in the meta-analysis

- All included studies compared combination ezetimibe plus statin therapy with statin monotherapy

Charakteristika der Population:

- Mean age of participants ranged from 57 to 71 years
- key difference between the 12 studies was the definition of cardiovascular history used as an inclusion criterion:

Study reference	Cardiovascular inclusion criterion	Study definition
Brohet C et al. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005;21:571–578.	CHD	NR
Cannon CP et al. <i>N Engl J Med.</i> 2015;372:2387–2397.	ACS	ST-segment elevation myocardial infarction; non-ST-segment elevation myocardial infarction, unstable angina
Hibi K et al. <i>Circ J.</i> 2018;82:757–766.	ACS	Unstable angina pectoris, non-ST-segment elevation myocardial infarction, ST-segment elevation myocardial infarction
Joshi S et al. <i>J Clin Diagn Res.</i> 2017;11:OC28–OC31.	CAD	CAD was diagnosed on the basis of clinical history and electrocardiography (ECG) changes (ST depression/elevation, T wave inversion)
Masuda J et al 2015. <i>Int Heart J.</i> 2015;56:278–285.	CAD	Clinically stable angina pectoris undergoing elective PCI
Ran D et al. <i>Int J Cardiol.</i> 2017;235:49–55.	ACS	Non-ST-segment elevation ACS (including unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction) undergoing PCI
Ren Y et al. <i>Exp Ther Med.</i> 2017;14:4942–4950.	AMI	Hospitalized within preceding 24 hours for AMI, including ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) with or without non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). STEMI was defined as an AMI with dynamic changes in the electrocardiogram and at least one instance of elevated levels of cardiac enzymes or myocardial necrosis biomarkers, defined as total creatine phosphokinase or creatine kinase major basic fraction >2-fold the upper limit of the normal range and/or positive troponin I or troponin T
Ueda Y et al. <i>Circ J.</i> 2017;81:1611–1619.	CAD	Patients with stable CAD who underwent elective PCI and had yellow plaques (≥1 yellow plaque of grade ≥2)

Wang J et al. <i>Int Angiol.</i> 2017;36:467–473.	CAS, CHD	Patients with CAS confirmed by ultrasound and with type 2 diabetes mellitus and CHD. CHD defined as at least one major coronary artery stenosis rate heavier than 50% in coronary angiography
Wang X et al. <i>Heart Lung Circ.</i> 2016;25:459–465.	CHD	Atherosclerotic lesions identified by coronary angiography near the middle of the coronary arteries (borderline lesions, 40–70% stenosis; severe lesions, >75% stenosis)
West AM et al. <i>Atherosclerosis.</i> 2011;218:156–162.	PAD	NR
Zou YC et al. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2016;64:S328.	CAS and CHD	NR

ACS acute coronary syndrome, AMI acute myocardial infarction, CAS carotid atherosclerosis, CAD coronary artery disease, CHD coronary heart disease, NR not reported, PAD peripheral arterial disease, PCI percutaneous coronary intervention

Qualität der Studien:

- Across the 12 trials, the risk of selection bias was mainly unclear for random sequence generation and allocation concealment,
- The risk of selection bias was mainly low for random sequence generation and unclear for allocation concealment
- The risk of performance bias, pertaining to blinding of participants and personnel, was assessed as high among four trials, low among two trials, and unclear among six trials.
- The risk of detection bias, pertaining to blinding of outcome assessment, was rated as high for one trial.
- The risk of attrition bias (pertaining to incomplete outcome data) and the risk of reporting bias (pertaining to selective reporting of outcomes) was predominantly low across all trials.
- The risk of other sources of bias was predominantly unclear across all trials.

Studienergebnisse:

- Efficacy of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering of Ezetimibe:
 - Patients receiving combination ezetimibe were likely to experience an additional decrease in LDL-C (– 21.86 mg/dL; 95% confidence interval [CI] – 26.56 to – 17.17; $p < 0.0001$; $I^2=81,7\%$, $p=0,00$) compared with those receiving statin monotherapy.
 - Analyses of studies according to whether patients were statin naïve or had a history of statin therapy at enrolment showed that patients receiving combination ezetimibe plus statin therapy had greater LDL-C reduction than those receiving statin monotherapy, irrespective of prior history of statin therapy (496 participants, 6 studies, mean difference – 25.07 mg/dL; 95% CI – 31.73 to – 18.41; $I^2=45,4$ and 18,908 participants, 6 studies, mean difference – 19.54 mg/dL; 95% CI – 25.56 to – 13.53; $I^2=87,2\%$, respectively)
- Subgroup Analysis of Patients with a History of Recent Acute Coronary Syndrome:
 - Patients receiving combination ezetimibe plus statin were more likely to experience a decrease in LDL-C levels than those receiving statin monotherapy (LDL-C mean difference of – 19.19 mg/dL; 95% CI – 25.22 to – 13.16, $p < 0.0001$; $I^2=52,3\%$, $p=0,10$)

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

The evidence from this systematic literature review and meta-analyses showed that patients with ASCVD receiving combination ezetimibe plus statin therapy experienced an additional 22 mg/dL reduction in LDL-C compared with patients receiving statin therapy alone. The modest incremental reduction in LDL-C suggests that patients with ASCVD and LDL-C levels more than 20–25 mg/dL from the desired threshold despite statin therapy may need other LLT options such as PCSK9 inhibitors

Kommentare zum Review

- “Funding: This analysis was funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.”
- Auffällige Heterogenität, die von den Autorinnen und Autoren nicht erklärt werden konnte.

Zhao Z et al., 2019 [37].

Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia

Fragestellung

We, therefore, conducted an update network meta-analysis by summarizing up both direct and indirect evidence to evaluate and rank the comparative efficacy and safety among PCSK9 inhibitors, statins, and ezetimibe in patients with hypercholesterolemia.

Methodik

Population:

- patients with hypercholesterolemia

Intervention:

- statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors monotherapy

Komparator:

- against each other or placebo

Endpunkte:

- Percentage change from baseline in LDL-C, highdensity lipoprotein (HDL) cholesterol, and total cholesterol (TC) level. Efficacy endpoints were CV events, all-cause mortality CV mortality. Safety outcomes were serious adverse events, neurocognitive event, new-onset diabetes, and elevation of serum CK (3 to 10 folds increase) and ALT level (3 to 10 folds increase).

Recherche/Suchzeitraum:

- January 1, 2000 and June 1, 2018 (PubMed, Embase, and the Cochrane Library Central Register of Controlled Trials)

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias in the Cochrane Collaboration guidelines

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 84 Studien (RCTs from phase 2 or higher; n= 246.706 patients)

Charakteristika der Population:

- Statin-related trials had the largest number (33 trials with 152,037 patients) compared with those of ezetimibe (22 trials with 27,567 patients), and PCSK9 inhibitors (29 trials with 67,102 patients).
- median duration of statin-related trials was 3.2 years, longer than those of ezetimibe (0.3 years) and PCSK9 inhibitor (0.5 years)
- nähere Informationen siehe Anhang 2

Qualität der Studien:

- generally judged as low risk of bias

Studienergebnisse:

• **Lipid-Level**

- Seventy-one trials involving 210,068 participants provided the outcome data for LDL-C, 60 with 204,432 participants for HDL cholesterol, and 60 with 204,432 participants for TC.
- Compared with placebo, PCSK9 inhibitor ranked first (probabilities of ranking first for lipid levels were all 100%) for improving LDL-C (SMD -50.76, 95% CI -58.26 to -43.26), HDL cholesterol (7.73, 6.11–8.63), and TC levels (-35.81, -39.53 to -32.09), followed by statin that ranked second for improving LDL-C (-34.03, -44.21 to -23.84), HDL cholesterol (4.17, 2.78–5.57), and TC levels (-24.75, -28.66–20.85) and ezetimibe that ranked last for improving LDL-C (-18.70,-25.80 to 11.59), HDL-cholesterol (2.43, 1.32–3.53), and TC levels (-13.75, -16.73 to -10.78).

• **CV Ereignisse**

- Fifty-eight trials with 226,368 participants for CV events with no direct comparisons between statin and PCSK9 inhibitor
- No firm ranking results could be made based on rankograms, but generally statin ranked first (OR 0.80, 95% CI 0.76–0.85; probability of ranking first = 60.6%), PCSK9 inhibitor second (0.82, 0.74–0.92; probability of ranking first = 37.1%), and ezetimibe (0.88, 0.76–1.01; probability of ranking first = 2.3%) last for decreasing CV events as compared with placebo.

• **All-cause and CV mortality**

- Seventy-two trials involving 228,992 participants provided the outcome data for all-cause mortality, and 61 with 223,356 participants for CV mortality.
- Statins (0.90, 0.85–0.96) ranked first, PCSK9 inhibitors (0.90, 0.79–1.04) second and ezetimibe (0.96, 0.83–1.11) last for improving all-cause mortality compared with placebo.
- Statins were not superior to PCSK9 inhibitors for improving allcause mortality (1.00, 0.87–1.16) and CV mortality (0.88, 0.69–1.11).

• **Serious adverse events and neurocognitive events**

- Clinical data for the 3 agents were lacking in analysis of neurocognitive adverse event, especially for ezetimibe.

- Although ezetimibe ranked first in reducing serious adverse events, none of the PCSK9 inhibitors (0.98, 0.94–1.03), statins (0.99, 0.94–1.03), or ezetimibe (0.87, 0.67–1.13) were associated with significant increase of serious adverse events as compared with placebo.
- However, compared with placebo, ezetimibe (3.94, 1.18–13.12) was associated with increased rate of neurocognitive adverse events while PCSK9 inhibitors (1.26, 0.80–2.00) and statin were not (0.97, 0.51–1.86). Statins ranked first in reducing neurocognitive adverse events compared with other interventions.
- **Statin-related side effects and new-onset diabetes**
 - Seventy-one trials involving 210,068 participants provided the outcome data for outcome of CK, 60 with 204,432 participants for outcome of ALT, and rare data were available for analysing outcome of new-onset diabetes.
 - Generally, statin ranked first in increasing the incidences of statin-related sideeffects and newonset diabetes as compared with other interventions.
 - Compared with placebo, only statins were associated with elevation of ALT (1.89, 1.42–2.51) and CK levels (1.45 1.09–1.93), and increase of new-onset diabetes (1.13, 1.02–1.26), while PCSK9 inhibitor and ezetimibe were not.

Pairwise and network estimates of the 3 lipid-lowering agents on major clinical outcomes.			
	Direct comparisons/participants (n/N)	Odds ratio (95% CI)	
		Pairwise meta-analysis	Network meta-analysis
Cardiovascular events			
Statins vs Placebo	29/139233	0.80 (0.76, 0.85)	0.80 (0.76, 0.85)
PCSK9 inhibitor vs Placebo	15/62714	0.79 (0.68, 0.92)	0.82 (0.74, 0.92)
Ezetimibe vs Placebo	17/23977	0.91 (0.85, 0.96)	0.88 (0.76, 1.01)
Statins vs Ezetimibe	5/1969	NA	0.92 (0.79, 1.06)
PCSK9 inhibitor vs Ezetimibe	8/3134	1.18 (0.65, 2.16)	0.83 (0.79, 1.11)
Statins vs PCSK9 inhibitor	0/0	NA	0.98 (0.87, 1.11)
All-cause mortality			
Statins vs Placebo	36/143995	0.91 (0.86, 0.96)	0.90 (0.85, 0.96)
PCSK9 inhibitor vs Placebo	20/60169	0.87 (0.71, 1.07)	0.90 (0.79, 1.04)
Ezetimibe vs Placebo	17/24312	0.92 (0.75, 1.14)	0.96 (0.83, 1.11)
Statins vs Ezetimibe	5/1969	NA	0.94 (0.81, 1.09)
PCSK9 inhibitor vs Ezetimibe	11/3999	0.23 (0.05, 1.03)	0.94 (0.77, 1.14)
Statins vs PCSK9 inhibitor	0/0	NA	1.00 (0.87, 1.16)
Cardiovascular mortality			
Statins vs Placebo	27/134059	0.83 (0.75, 0.92)	0.83 (0.75, 0.91)
PCSK9 inhibitor vs Placebo	20/63501	0.99 (0.87, 1.13)	0.94 (0.76, 1.17)
Ezetimibe vs Placebo	17/24312	1.00 (0.89, 1.12)	1.02 (0.79, 1.30)
Statins vs Ezetimibe	5/1969	NA	0.81 (0.62, 1.06)
PCSK9 inhibitor vs Ezetimibe	11/3999	0.44 (0.08, 2.37)	0.93 (0.67, 1.28)
Statins vs PCSK9 inhibitor	0/0	NA	0.88 (0.69, 1.11)

The 3 lipid-lowering agents including statin, ezetimibe, and PCSK9 inhibitor. Major clinical outcomes were all-cause mortality, cardiovascular events, and cardiovascular mortality. CI = confidence interval, NA = not applied, PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The current network meta-analysis (comprising 84 trials with 246,706 patients) provides unified hierarchies of evidence for statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors in patients with hypercholesterolemia, overcoming the lack of comparative data in head to head trials. Our findings were summarized as follows:

- 1) of the 3 lipid-lowering agents, PCSK9 inhibitors were the most effective agent in improving lipid levels;
- 2) furthermore, PCSK9 inhibitors were associated with similar decreased risk of CV events as statins;

- 3) however, no significant CV protective effect of ezetimibe was identified as compared with placebo;
- 4) only statins were associated with reduced risks of all-cause and CV death;
- 5) compared with placebo, all the lipid-lowering agents conferred an equal risk profile regarding safety outcomes, except that statins significantly increase the levels of ALT and CK and incidence of new-onset diabetes.

Wang S et al., 2019 [34].

Relative Effect of Current Intensive Lipid-Lowering Drugs on Cardiovascular Outcomes in Secondary Prevention.

Fragestellung

to investigate the comparative cardiovascular benefits of high-dose statin, ezetimibe-statin, and PCSK9 inhibitor-statin treatments in secondary prevention patients

Methodik

Population:

- $\geq 60\%$ were as follows: (1) 0% participants were secondary prevention patients (defined by a history of atherosclerosis cardiovascular disease (CVD), i.e., coronary artery disease [CAD] cerebrovascular disease, or peripheral artery disease)

Intervention/ Komparator:

- compared more intensive lipid-lowering therapy with less-intensive statin therapy

Endpunkte:

- major cardiovascular events (MACE), myocardial infarction (MI), stroke, coronary revascularization, all-cause death, and cardiovascular death

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Juni 2018 (PubMed and Embase)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=12

Charakteristika der Population:

Study and date	Duration, year	Sample size	Female, %	Mean age, years	DM, %	Participants
PROVE-IT (2004) ³	2.0	2,099/2,063	21.9	58.2	17.6	ACS
A to Z (2004) ⁴	2.0	2,265/2,232	24.5	61.0	23.5	ACS
TNT (2005) ⁵	4.9	4,995/5,006	19.0	61.0	15.0	Stable coronary disease
IDEAL (2005) ⁶	4.8	4,439/4,449	19.2	61.7	12.1	MI
SEARCH (2010) ⁷	6.7	6,031/6,033	NR	64.2	NR	MI
IMPROVE-IT (2015) ⁸	6.0	9,067/9,077	24.3	63.6	27.2	ACS
ODYSSEY LONG TERM (2015) ¹⁵	1.5	1,550/788	37.7	62.8	34.5	69% CAD
HIJ-PROPER (2017) ¹⁶	3.9	864/857	24.5	65.6	30.2	ACS
SPIRE2 (2017) ¹⁷	0.8	5,312/5,309	34.6	62.4	46.8	CVD
FOURIER (2017) ⁹	2.2	13,784/13,780	24.5	62.5	36.6	CVD
ODYSSEY OUTCOMES (2018) ¹⁹	2.8	9,462/9,462	NR	NR	NR	ACS
REAL-CAD (2018) ¹⁸	3.0	6,199/6,214	15.0	68.1	40.1	Stable coronary disease

Study and date	More intensive lipid-lowering			Less-intensive lipid-lowering			Background statin therapy, %
	Intervention	Baseline LDL-C	Achieved LDL	Intervention	Baseline LDL-C	Achieved LDL	
PROVE-IT (2004) ³	Atorvastatin 80 mg	106.0	62.0	Pravastatin 40 mg	106.0	95.0	25.2
A to Z (2004) ⁴	Simvastatin 40–80 mg	112.0	66.0	Simvastatin 20 mg ^a	111.0	81.0	0.0
TNT (2005) ⁵	Atorvastatin 80 mg	97.0	77.0	Atorvastatin 10 mg	98.0	101.0	0.0
IDEAL (2005) ⁶	Atorvastatin 80 mg	121.6	81.0	Simvastatin 20 mg	121.4	104.0	75.5
SEARCH (2010) ⁷	Simvastatin 80 mg	96.7	83.1	Simvastatin 20 mg	96.7	96.7	NR
IMPROVE-IT (2015) ⁸	Simvastatin 40 mg+ Ezetimibe 10 mg	93.8	53.7	Simvastatin 40 mg	93.8	69.5	34.5
ODYSSEY LONG TERM (2015) ¹⁵	Alirocumab 150 mg ^b	122.7	58.5	Placebo	121.9	126.4	99.9
HIJ-PROPER (2017) ¹⁶	Pitavastatin 2 mg+ Ezetimibe 10 mg	134.8	65.1	Pitavastatin 2 mg	135.6	84.6	17.5
SPIRE2 (2017) ¹⁷	Bococizumab 150 mg ^c	133.9	93.0	Placebo	133.4	136.2	83.2
FOURIER (2017) ⁹	Evolocumab 140 mg or 420 mg ^d	92.0	30.0	Placebo	92.0	92.0	99.8 ^e
ODYSSEY OUTCOMES (2018) ¹⁹	Alirocumab q2 weeks	87.0	42.3	Placebo	87.0	96.4	89.0 ^e
REAL-CAD (2018) ¹⁸	High-dose pitavastatin	87.7	73.7	Low-dose pitavastatin	88.1	89.4	90.9

^aA to Z Placebo titrated to simvastatin 20 mg. ^bAlirocumab 150 mg subcutaneously every 2 weeks. ^cBococizumab 150 mg every 2 weeks. ^dEvolocumab either 140 mg every 2 weeks or 420 mg every month. ^eHigh-dose statin with or without ezetimibe. A to Z, Phase Z of the A to Z trial. FOURIER, Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk. HIJ-PROPER, Heart Institute of Japan Proper level of lipid lowering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coronary syndrome trial. IDEAL, Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group. IMPROVE-IT, The Improved Reduction of Outcomes: Vyltorin Efficacy International Trial. ODYSSEY LONG TERM, Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy. ODYSSEY OUTCOMES, Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab. PROVE-IT, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy. SEARCH, Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine. SPIRE2, Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events program 2. TNT, Treating to New Targets. REAL-CAD, High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease. CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction; NR, not reported.

Qualität der Studien:

- All the trials were conducted on multicenter and according to the intention-to-treat principle. Blinded procedures were applied to the processes of randomized assignment and outcome assessment. There was no significant difference among the trials regarding the risk of bias identified. No publication bias was identified by visually inspected the funnel plot or by Begg's test in analyzing the outcomes of MACE, revascularization, MI, and stroke. However, potential biases were presented in analyzing all-cause and cardiovascular deaths.

Studienergebnisse:

- The relative effects of high-dose statin, ezetimibe-statin, and PCSK9 inhibitor-statin on major cardiovascular events (MACE), and revascularization were varied and decreased gradually, of which high-dose statin resulted in lower risk of MACE and revascularization than PCSK9 inhibitor-statin per 1 mmol/L reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): risk ratio (RR) for MACE, 0.86 (95% confidence interval (CI), 0.81–0.90) for high-dose statin, 0.90 (95% CI, 0.83–0.96) for ezetimibe-statin, and 0.94 (95% CI, 0.92–0.96) for PCSK9 inhibitor-statin; RR for revascularization, 0.84 (95% CI, 0.77–0.90) for high-dose statin, 0.91 (95% CI, 0.81–1.00) for ezetimibe-statin, and 0.94 (95% CI, 0.90–0.97) for PCSK9 inhibitor-statin.

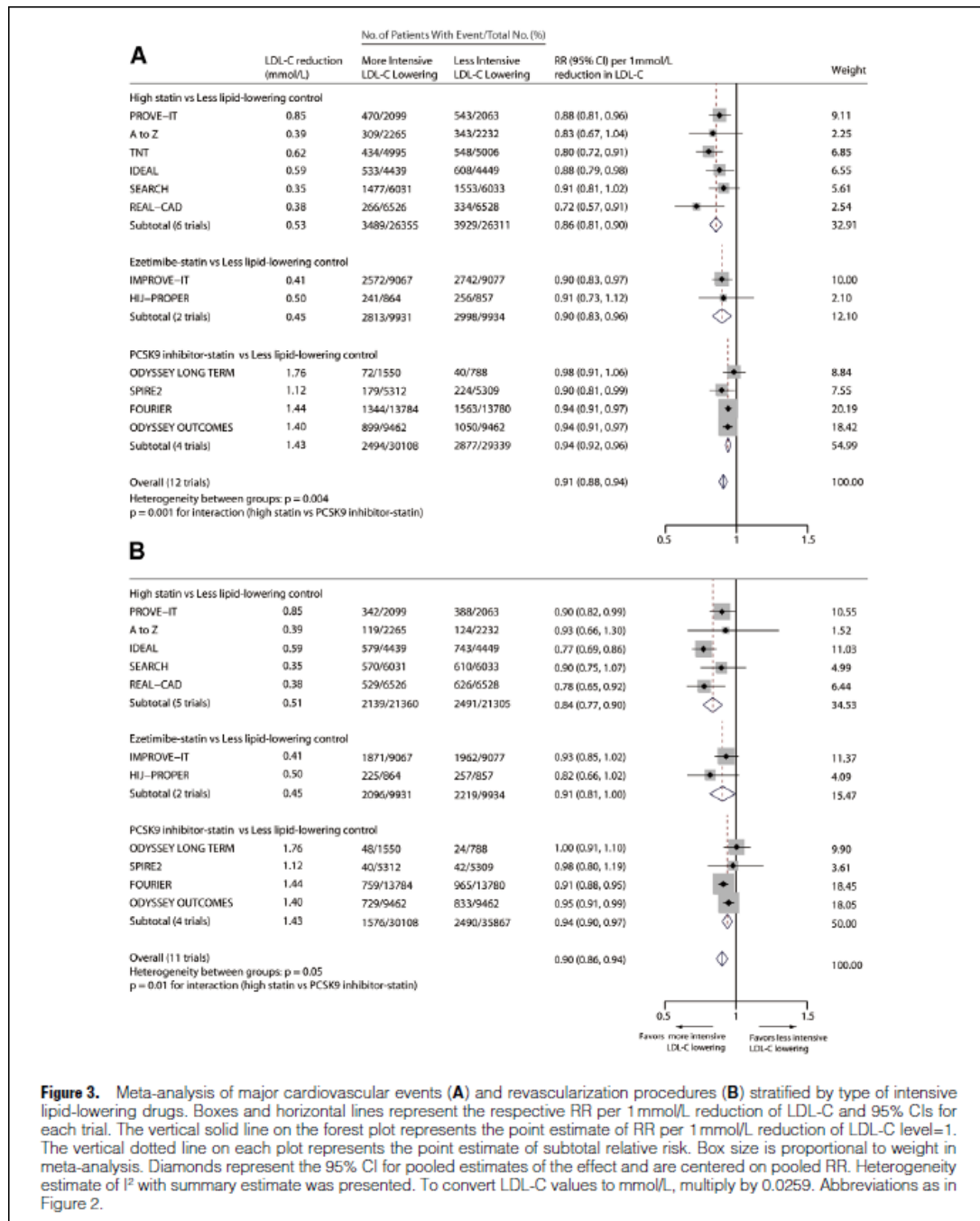
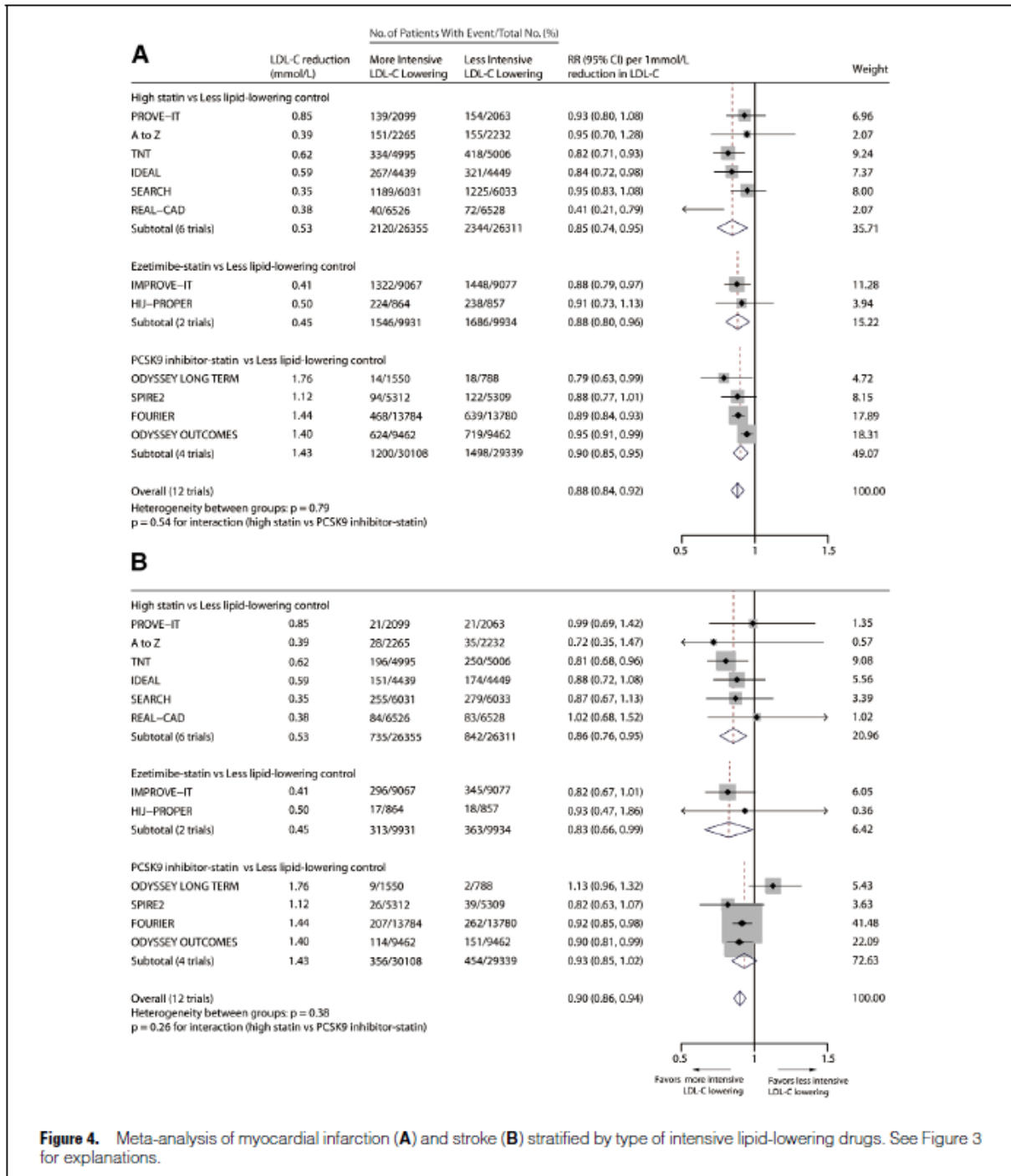


Figure 3. Meta-analysis of major cardiovascular events (A) and revascularization procedures (B) stratified by type of intensive lipid-lowering drugs. Boxes and horizontal lines represent the respective RR per 1 mmol/L reduction of LDL-C and 95% CIs for each trial. The vertical solid line on the forest plot represents the point estimate of RR per 1 mmol/L reduction of LDL-C level=1. The vertical dotted line on each plot represents the point estimate of subtotal relative risk. Box size is proportional to weight in meta-analysis. Diamonds represent the 95% CI for pooled estimates of the effect and are centered on pooled RR. Heterogeneity estimate of I^2 with summary estimate was presented. To convert LDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259. Abbreviations as in Figure 2.

- Similar relative effects of intensive lipid-lowering treatment were also observed in analyses of myocardial infarction and stroke, although no significant difference between groups was identified.

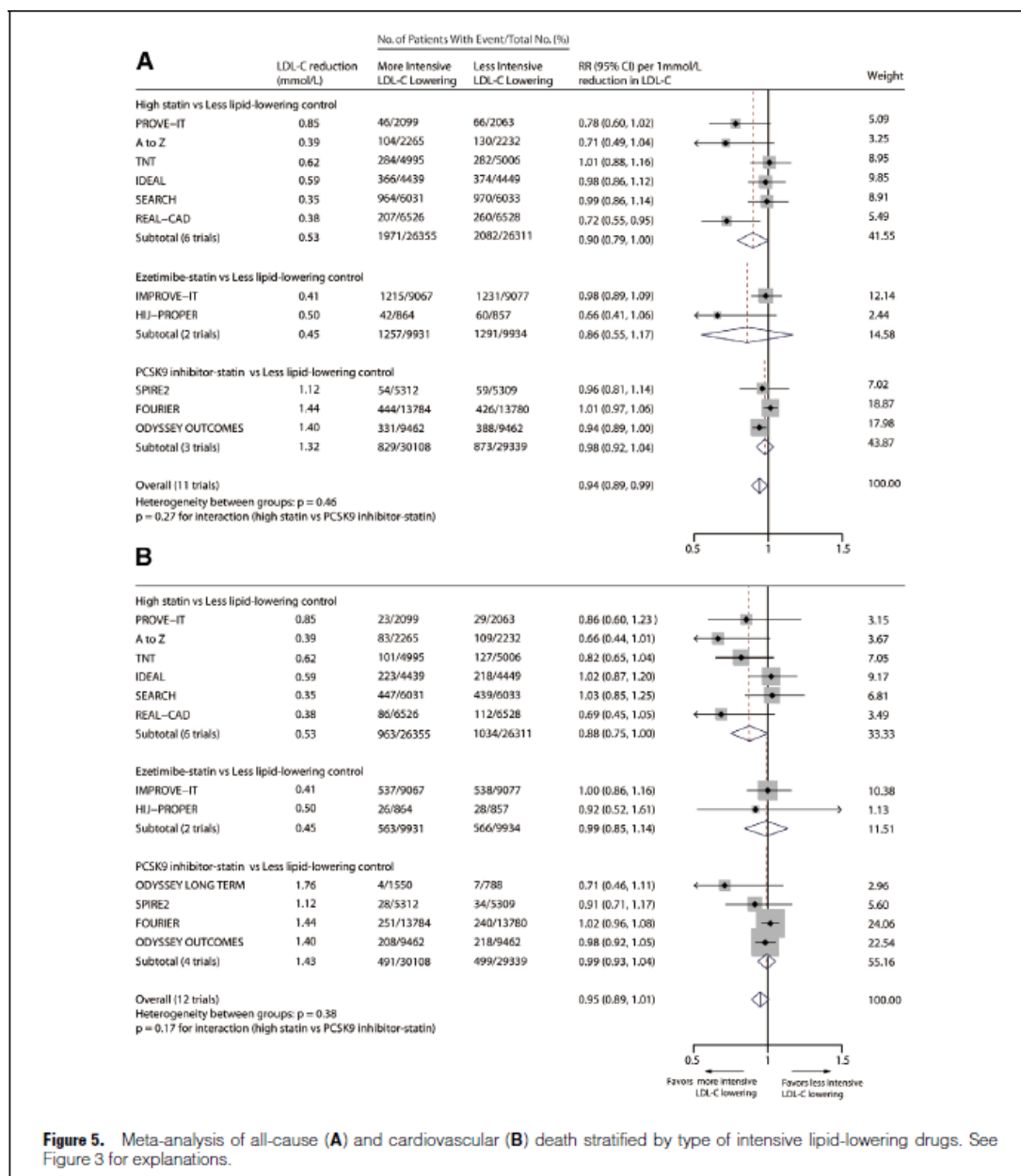


- All-Cause Death
 - The overall risk reduction in all-cause death with more vs. less-intensive therapy across all trials was 0.94 (95% CI, 0.89–0.99) per 1 mmol/L reduction of the LDL-C level, and did not vary by the type of intensive lipid-lowering drugs.
 - In the predefined subgroup analyses, all-cause death risk was associated with an RR of 0.90 (95% CI, 0.79–1.00), 0.86 (95% CI, 0.55–1.17), 0.98 (95% CI, 0.92–1.04) per 1

mmol/L reduction of the LDL-C level, respectively, in the subgroups with high-dose statin, ezetimibe-statin, and PCSK9 inhibitor-statin as the intervention (Figure 5); findings were generally unchanged intervenstratified by baseline LDL-C level

- Cardiovascular Death

- The overall risk reduction in cardiovascular death with more vs. less-intensive therapy across all trials was 0.95 (95% CI, 0.89–1.01) per 1 mmol/L reduction of the LDL-C level, and did not vary by the type of intensive lipid-lowering drugs.
- In the predefined subgroup analyses, cardiovascular death risk was associated with an RR of 0.88 (95% CI, 0.75–1.00), 0.99 (95% CI, 0.85–1.14), and 0.99 (95% CI, 0.93–1.04) per 1 mmol/L reduction of the LDL-C level, respectively, in the subgroups with high-dose statin, ezetimibe-statin, and PCSK9 inhibitor-statin as the intervenstratified reduction; findings were generally unchanged stratified by baseline LDL-C level.



Anmerkung/Fazit der Autoren

We newly found that the beneficial effects of high-dose statin, ezetimibe-statin, and PCSK9 inhibitor-statin on the risks of cardiovascular events were varied and decreased gradually in secondary prevention patients, for whom high-dose statin was significantly better than PCSK9 inhibitor-statin against MACE and revascularization per 1 mmol/L reduction in the LDL-C level. High-dose statin was also superior to ezetimibe-statin and PCSK9 inhibitorstatin for improvement in all-cause and cardiovascular deaths. These findings may inform clinicians to select highdose statins as first-line lipid-lowering drugs for secondary prevention of CVD.

Kommentare zum Review

- investigated the relative effect of different intensive lipidlowering drugs in secondary prevention patients; whether our conclusions also apply to primary prevention patients remains unknown.
- only obtained data that compared the relative effects among high-dose statins, ezetimibestatin, and PCSK9 inhibitor-statin on cardiovascular outcomes; the comparative benefits and harms among statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors are not yet known.

Shin J et al., 2019 [31].

Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: A meta-analysis of 23 randomised trials.

Fragestellung

This meta-analysis of RCTs evaluated whether a lower achieved LDL-cholesterol level is associated with a lower stroke risk by analysing stroke risk reduction: (a) per 1mmol/L decrease in achieved LDL-cholesterol level; (b) stratified by achieved LDL-cholesterol levels; and (c) with pharmacological interventions added to background statin therapy to reduce LDL-cholesterol level further.

Methodik

Population:

- Patients receiving cholesterol-lowering pharmacological therapies

Intervention:

- LDL-cholesterol lowering drugs

Komparator:

- placebo or intensive and less intensive LDL-cholesterol-lowering pharmacological therapies

Endpunkte:

- primary outcome: any stroke
- secondary outcomes: ischaemic stroke, haemorrhagic stroke, MI, cardiovascular mortality and MACE.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library (January 2002 to May 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies in 52 arms with 6345 stroke events (=222149)
- Studies for quantitative analysis: n=23
- Studies for qualitative analysis: n=17

Charakteristika der Population:

- Among the 52 arms, eight arms of four trials were secondary stroke prevention trials exclusively enrolling patients with a stroke history,5,6,13,14 while 44 arms of 22 trials (two trials were overlapped with secondary stroke prevention trials) were classified as primary stroke prevention trials.5–12,15–28

Qualität der Studien:

- all trials were at low or unclear risk of bias for most of the assessed domains

Studienergebnisse:

Table 2. Summary of meta-regression analyses on the effect of achieved LDL-cholesterol level.

	All studies			Primary stroke prevention			Secondary stroke prevention		
	No.	Slope (95% CI)	P value	No.	Slope (95% CI)	P value	No.	Slope (95% CI)	P value
Any stroke	52	0.235 (0.007, 0.464)	0.044	44	0.196 (0.034, 0.357)	0.019	8	0.309 (-0.308, 0.648)	0.068
Ischaemic stroke	26	0.286 (-0.019, 0.591)	0.065	18	0.148 (-0.078, 0.375)	0.184	8	0.159 (-0.335, 0.652)	0.461
Haemorrhagic stroke	26	0.011 (-0.068, 0.089)	0.779	18	-0.003 (-0.105, 0.098)	0.943	8	-0.018 (-0.149, 0.113)	0.747
MI	52	-0.083 (-0.520, 0.353)	0.703	44	-0.006 (-0.482, 0.471)	0.981	8	-0.513 (-1.903, 0.878)	0.402
Cardiovascular mortality	44	0.079 (-0.704, 0.861)	0.840	38	0.135 (-0.758, 1.027)	0.761	6	-0.392 (-0.984, 0.201)	0.140
MACE	46	0.268 (-0.713, 1.250)	0.585	40	0.339 (-0.781, 1.458)	0.544	6	0.151 (-1.745, 1.442)	0.805

LDL: low-density lipoprotein; CI: confidence interval; MI: myocardial infarction; MACE: major adverse cardiovascular event.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis demonstrates that lowering of the LDL-cholesterol level reduces stroke events to a very low level. Additional non-statin LDL-cholesterol lowering drugs such as ezetimibe or PCSK9 inhibitors could be used for further reduction of the LDL-cholesterol level to decrease the rate of stroke events.

Riaz H et al., 2019 [28].

Effects of high-density lipoprotein targeting treatments on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We performed a systematic review and meta-analysis to assess the impact of HDL cholesterol increasing therapies on the risk of cardiovascular outcomes.

Methodik

Population:

- patients receiving high-density lipoprotein cholesterol modifiers

Intervention vs Komparator:

- HDL cholesterol targeting treatments (niacin, fibrates and CETP inhibitors)

Endpunkte:

- Primary outcome: cardiovascular mortality.
- Secondary endpoints: myocardial infarction (MI), stroke, all-cause mortality, change in HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases from inception to 15 January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 RCTs (154 601 patients)

Charakteristika der Population:

- Overall, 10 trials (78,542 patients) assessed CETP inhibitors, 20–29 16 trials (41,765 patients) assessed fibrates, 5, 6, 19, 30–42 and six trials (34,294 patients) assessed niacin. 7, 19, 43–46
- Sixteen trials used background statin therapy, 20–29, 40, 42–46 and 15 had no statin therapy. 5–7, 19, 30–39, 41 The mean age of study participants was 58.4±6.7 years and 78% were men. The pooled mean baseline HDL cholesterol was 42.7±4.9 mg/dL. The mean follow-up duration was 3.2±1.6 years.

Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Studienergebnisse:

Cardiovascular mortality

- Twenty-five trials (151,900 patients) reported 5190 events of cardiovascular mortality.
- HDL cholesterol modifiers had no statistically significant effect on cardiovascular mortality (RR 0.94, 95% CI 0.89–1.00, P=0.05, I²=13%).

Myocardial infarction

- Thirty trials (154,332 patients) reported 7687 events of MI.
- HDL cholesterol modifiers reduced the relative risk of MI by 13% (RR 0.87, 95% CI 0.82–0.93, P<0.001, I²=37%).

- Every 1 mmol (38.5 mg) reduction in LDL cholesterol generated a 39% relative risk reduction in MI in fibrates trials (RR 0.61, 95% CI 0.39–0.94, P=0.03).

Stroke

- Twenty-two trials (137,069 patients) reported 3980 events of stroke.
- The use of HDL cholesterol had a neutral effect on the relative risk of stroke compared to control (RR 1.00, 95% CI 0.93–1.09, P=0.94, I²=25%)

All-cause mortality

- Twenty-five trials (150,196 patients) reported 10,014 events of all-cause mortality.
- HDL cholesterol modifiers did not reduce the relative risk of all-cause mortality compared to control (RR 1.02, 95% CI 0.97–1.08, P=0.48, I²=49%)

Subgroup analysis

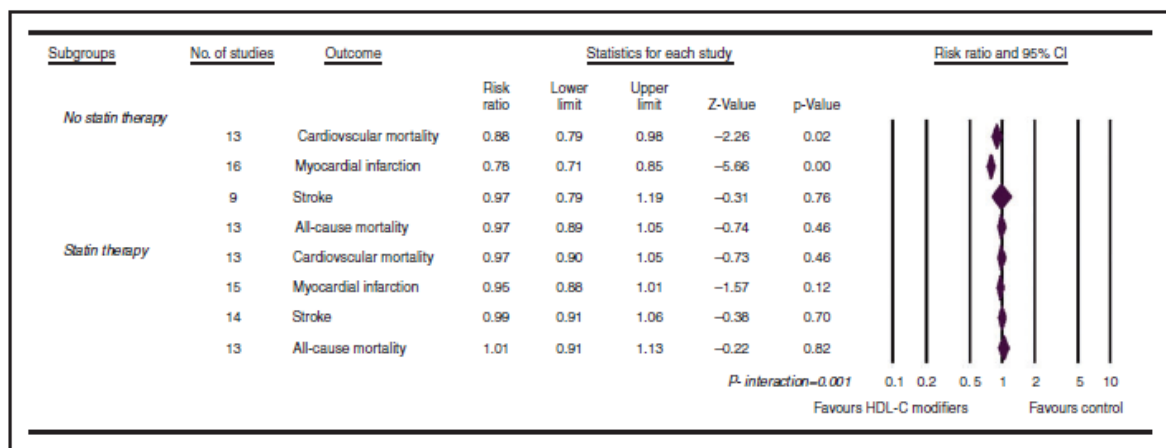


Figure 4. Forest plot showing effect of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol modifiers on all endpoints in subgroups of patients with concomitant background statin therapy or no statin therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we report that three classes of drugs that raise HDL cholesterol by distinct mechanisms failed to reduce cardiovascular mortality, stroke or all-cause mortality significantly. [...] Meta-regression analyses confirmed that the observed MI benefit by fibrates was due to LDL cholesterol reduction and there is a lack of association between HDL cholesterol and a reduction in the outcomes of interest. Our findings refute the efficacy of HDL cholesterol modifiers on hard clinical endpoints.

Liu H et al., 2018 [23].

Effect of pitavastatin and atorvastatin on regression of atherosclerosis assessed using intravascular ultrasound: a meta-analysis

Fragestellung

Thus, this study was designed to evaluate the effects of pitavastatin and atorvastatin on IVUS evaluation in patients with dyslipidaemia, find the difference between these two statins, and provide instructions for future clinical practice.

Methodik

Population:

- Patients with dyslipidaemia

Intervention:

- Pitavastatin

Komparator:

- Atorvastatin

Endpunkte:

- total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, glycated hemoglobin (HbA1c), intravascular ultrasound (IVUS) profiles

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Elsevier, Springer LINK, and Wiley Interscience till 1 October 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies (n=2129)

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies

References	Country	Patients	Sample size	Follow-up (weeks)	Lost to follow-up (%)	Blinding
Yokote <i>et al.</i> [8] (CHIBA)	Japan	Hypercholesterolemia	204	12	NR	Open-label
Gumprecht <i>et al.</i> [18]	Poland	Hypercholesterolemia with DM	418	56	47.8	Double-blind
Hiro <i>et al.</i> [13] (JAPAN-ACS)	Japan	Dyslipidemia with ACS	252	32–48	2.0	Open-label
Lee <i>et al.</i> [19]	Korea	Hypercholesterolemia	268	8	NR	Open-label
Liu <i>et al.</i> [20] (PAPAGO-T)	Taiwan of China	Hypercholesterolemia with DM	251	12	1.1	Double-blind
Sansanayudh <i>et al.</i> [21]	Japan	Hypercholesterolemia	100	8	2.0	Open-label
Sasaki <i>et al.</i> [22]	Japan	Hypercholesterolemia with glucose intolerance	207	52	8.7	Open-label
Tani <i>et al.</i> [23]	Japan	Hypercholesterolemia	104	24	NR	Open-label
Toi <i>et al.</i> [17]	Japan	Hypercholesterolemia with ACS	160	2–3	NR	Open-label
Yoshida <i>et al.</i> [24] (VISION)	Japan	Hypercholesterolemia	47	12	10.6	Open-label
Matsushita <i>et al.</i> [25] (YOKOHAMA-ACS)	Japan	Hypercholesterolemia with ACS	118	40	6.8	Open-label

ACS, acute coronary syndrome; DM, diabetes mellitus; NR, not reported.

Qualität der Studien:

Some of the eligible studies were characterized by lack of information about the random sequence generation and allocation concealment. Allocation concealment was adequate in five (29.4%) trials and unclear in the remainder. Double blinding was undertaken in two (11.7%) trials, and the remainder were open-labeled studies. Incomplete data were addressed in seven (41.1%) trials and unclear in the remainder

Studienergebnisse:

Effects of pitavastatin and atorvastatin on low-density lipoprotein cholesterol

- For the head-to-head comparison of pitavastatin and atorvastatin, the MD in change from baseline for LDL-C was 2.51 (95% CI: 1.17–3.86; I²=48%; P=0.0003) (Fig. 3).

Effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol

- The change for head-to-head comparison of pitavastatin and atorvastatin was 2.17 (95% CI: 1.42–2.91; I²= 40%; P <0.00001) (Fig. 4).

Effects of pitavastatin and atorvastatin on glycated hemoglobin

- The head-to-head comparison of pitavastatin and atorvastatin was –0.15 (95% CI: –1.44–1.15; I²=0%; P=0.83) (Fig. 5).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present meta-analysis suggests that atorvastatin is more effective than pitavastatin in lowering LDL-C, but there was no significant difference between these two statins in HDL-C, HbA1c, and IVUS-based volume parameters.

Kommentare zum Review

- Gemäß Autoren fokussiert der Review sich auf asiatische (japanische) Studien: In addition, the studies included were mostly restricted to Asia area (especially Japan), thereby the outcomes of our study represent the outcome of pitavastatin versus atorvastatin in Asian people especially Japanese population.

Chou R et al., 2016 [11].

Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

Fragestellung

To systematically review benefits and harms of statins for prevention of CVD to inform the US Preventive Services Task Force.

Methodik

Population:

- Adults ≥40 y without prior CVD events. Studies were limited to those in which fewer than 10% of the participants had prior CVD events to include only trials that predominantly enrolled the population of interest

Intervention:

- Statin therapy

Komparator:

- Placebo or no statin therapy or usual care without statin

Endpunkte:

- all-cause mortality, coronary heart disease, stroke-related morbidity or mortality, or harms of treatment (including muscle injury, cognitive loss, incident diabetes, and hepatic injury)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (from 1991), the Cochrane Database of Systematic Reviews (from 2005), and Ovid MEDLINE (from 1946) to June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Methods developed by the USPST based on the number, quality, and size of studies; consistency of results between studies; and directness of evidence.

Criteria	Descriptions
Study limitations	<ul style="list-style-type: none"> • Study design • Quality: Graded good, fair, or poor, based on the aggregate quality of the individual studies • Precision: Graded precise or imprecise based on the width of the confidence interval of the pooled estimate, whether it encompasses a relative risk of 1, and whether the clinical action would differ if the upper versus lower boundary of the confidence interval represents the truth
Consistency	<ul style="list-style-type: none"> • Graded consistent (I^2 for pooled estimate $<30\%$, or $I^2 \geq 30\%$ to $<60\%$ and $>75\%$ of trials report same direction of estimates) or inconsistent ($I^2 \geq 60\%$, or $I^2 \geq 30\%$ to $<60\%$ and $\leq 75\%$ of trials report same direction of estimates)
Applicability	<ul style="list-style-type: none"> • Graded based on the applicability of studies to expected U.S. primary care settings, based on the populations enrolled, interventions evaluated, and settings in which the studies were conducted

Overall Quality Ratings and Definitions

Good: Evidence consists of studies without important limitations in study design, quality, or precision; consistent findings across studies; and highly applicable to U.S. primary care settings. More evidence is unlikely to change the magnitude or direction of findings.

Fair: Evidence consists of studies with some limitations in study design, quality or precision; some inconsistency across studies; and/or limited applicability to U.S. primary care settings. More evidence may change the magnitude or direction of the findings.

Poor: Evidence consists of studies with serious limitations in study design, quality, or precision; serious inconsistency across studies; and/or poor applicability to U.S. primary care settings. More evidence is likely to change the magnitude or direction of the findings.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 studies: 19 Trials included for KQ1a, 0 Trials included for KQ1b, 7 Trials included for KQ1c, 17 Trials and 2 observational studies for KQC 2

Charakteristika der Population:

- Mean ages ranged from 51 to 66 years. Duration of follow-up ranged from 6 months to 6 years.
- All trials enrolled patients at increased cardiovascular risk. In 6 trials, the main criterion for enrollment was presence of dyslipidemia^{19,24,30,31,33,35}; in 3 trials, early cerebrovascular disease^{18,25,32}; in 4 trials, diabetes^{21,23,26,27}; in 2 trials, hypertension^{20,28}; and in 1 trial each, mild to moderate aortic stenosis,²² microalbuminuria, and elevated C-reactive protein (CRP) level (≥ 20 mg/L [to convert CRP values to nmol/L, multiply by 9.524]).²⁹

Qualität der Studien:

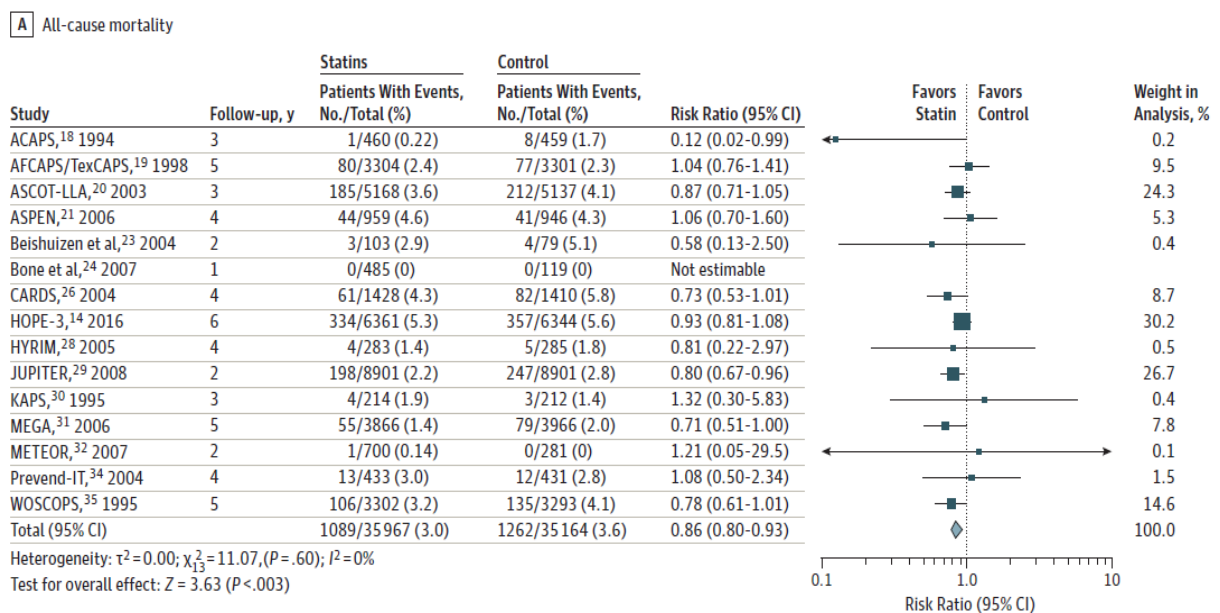
- Six trials were rated as of good quality, 14, 22, 26, 29, 30, 35 1 trial as of poor quality, 27 and 12 trials as of fair quality .18-21, 23-25, 28, 31-34
- Methodological limitations in the fair quality trials included unclear randomization and allocation concealment methods and unclear blinding status. The poor-quality trial also did not report attrition. Two trials 18, 33 reported no industry funding; the rest were fully or partially industry funded.
- The trials were judged to have high applicability to general US primary care settings based on the characteristics of the patients enrolled, the statin therapies evaluated, and study settings.

Studienergebnisse:

Key Question 1a What are the benefits of statins in reducing the incidence of CVD-related morbidity or mortality or all-cause mortality in asymptomatic adults 40 years or older without prior CVD events?

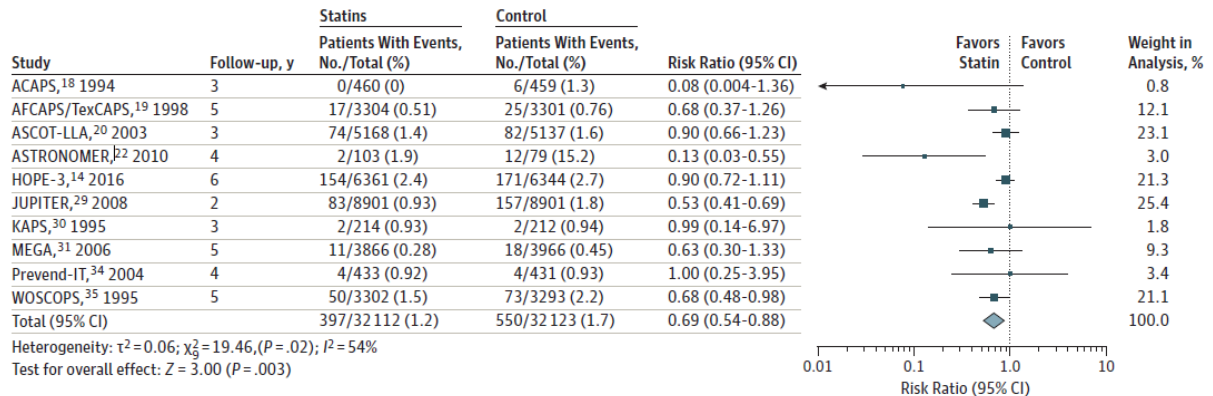
All-cause mortality

Figure 3. Meta-analysis: Statins vs Placebo and All-Cause Mortality, Cardiovascular Mortality, and Incident Diabetes



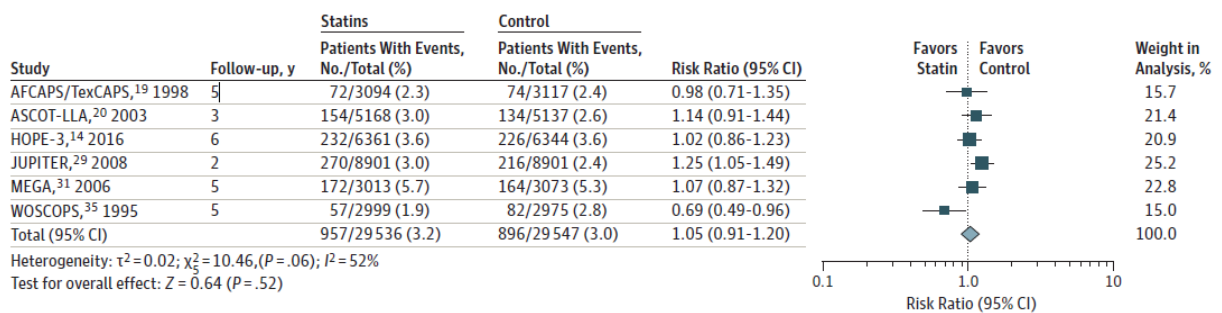
Cardiovascular mortality

B Cardiovascular mortality



Incident diabetes

C Incident diabetes



Key Question 1b. What are the benefits of statin treatment to achieve target LDL-C levels vs other treatment strategies?

- No trial directly compared statin treatment titrated to attain target cholesterol levels vs fixed-dose treatment.
- There were no clear differences in estimates between 3 trials^{18,19,31} of statins vs placebo that permitted limited dose titration (RR for cardiovascular mortality, 0.61 [95% CI, 0.37 to 1.02], $I^2 = 9\%$; and RR for composite cardiovascular outcomes, 0.63 [95%CI, 0.53 to 0.76]; $I^2 = 0\%$)

Key Question 1c. Do the benefits vary in subgroups defined by demographic or clinical characteristics?

- Seven trials reported results stratified according to various subgroups, primarily focusing on composite cardiovascular events.^{14,19,20,26,29,31,35}
- There were no clear differences in relative risk estimates based on sex (6 trials),^{14,19,20,26,29,31} age (7 trials),^{14,19,20,26,29,31,35} race/ethnicity (2 trials),^{14,29,36} baseline lipid levels (6 trials),^{14,19,20,26,31,37} cardiovascular risk score (3 trials),^{14,19,29} presence of hypertension (3 trials),^{14,29,31} renal dysfunction (2 trials),^{19,20} diabetes (2 trials),^{20,31} or the metabolic syndrome (2 trials)

Key Question 2. What are the harms of statin treatment?

- Compared with placebo, statin therapy was not associated with increased risk of withdrawal due to
 - adverse events (9 trials;RR,0.95 [95% CI, 0.75 to 1.21]; I2 = 86%)^{14,18,19,30-34,39}
 - serious adverse events (7 trials;RR,0.99[95%CI,0.94to 1.04]; I2 = 0%)^{14, 19, 22, 24, 28, 29, 32,39}
 - any cancer (10 trials;RR, 1.02 [95% CI,0.90to 1.16]; I2 = 43%)^{4,19,22,23,25,29-31,37,39}
 - fatal cancer (5 trials;RR,0.85 [95%CI, 0.59 to 1.21]; I2 = 61%),^{14,18,19,26,29}
 - myalgias (7 trials; RR,0.96 [95% CI, 0.79 to 1.16]; I2 = 42%)^{19,23,24,30,32,37,39}
 - elevated aminotransferase levels (11 trials; RR, 1.10 [95%CI, 0.90 to 1.35]; I2 = 0%)
- Statin therapy was also not associated with
 - increased risk of rhabdomyolysis (4 trials; RR, 1.57 [95%CI, 0.41 to 5.99]; I2 = 0%)^{14,19,29,40} or
 - myopathy (3 trials; RR, 1.09 [95% CI, 0.48 to 2.47]; I2 = 0%;),^{14,19,39} but estimates were imprecise.
- Evidence on renal dysfunction and cognitive harms was sparse but showed no clear associations.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In adults at increased CVD risk but without prior CVD events, statin therapy was associated with reduced risk of all-cause and cardiovascular mortality and CVD events, with greater absolute benefits in patients at greater baseline risk.

Choi HD et al., 2018 [10].

Comparison of efficacy and safety of combination therapy with statins and omega-3 fatty acids versus statin monotherapy in patients with dyslipidemia A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We performed a systematic review and metaanalysis to determine the changes in lipid concentrations and the number of adverse events in the reported studies by comparing the effects of statin monotherapy versus combination therapy with statins and omega-3 fatty acids.

Methodik

Population:

- patients with dyslipidemia

Intervention:

- statins or fibrates

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- changes in lipid concentrations, including changes in total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, and other related lipid concentrations

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (OVID and PubMed) and the Cochrane Library on January 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

- 2 studies were classified as low quality (a score of ≤ 2) and 4 studies as high quality (scores of ≥ 3)

Qualität der Studien:

General characteristics of included studies.

Study	Study design	Population	Patients		Treatments	Jadad score
			Total (M/F)	Ages ^a		
Davidson (2007) ^[7]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Triglyceride 200–500 mg/dL and LDL-C >10% of the subject's NCEP ATP II goal	254 (146/108)	59.8 ± 10.4	Simvastatin 40 mg + placebo or simvastatin 40 mg + omega-3 4g daily for 8 weeks	5
Maki (2008) ^[8]	Randomized, crossover study	Triglycerides 200–600 mg/dL and non-HDL-C higher than the subject's NCEP ATP II goal	39 (14/267)	58.0 ± 1.6	Simvastatin 20 mg + placebo or simvastatin 20 mg + omega-3 4 g daily for 6 weeks	2
Maki (2009) ^[9]	Randomized, crossover study	Triglycerides 200–600 mg/dL and non-HDL-C higher than the subject's NCEP ATP II goal	14 (5/9)	60.1 ± 2.7	Simvastatin 20 mg + placebo or simvastatin 20 mg + omega-3 4 g daily for 6 weeks	2
Bays (2010) ^[10]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Triglycerides 250–599 mg/dL and non-HDL-C higher than 160 mg/dL	255 (142/113)	56.0 ± 10.8a; 56.3 ± 9.6b	Atorvastatin 10–40 mg + placebo or atorvastatin 10–40 mg + omega-3 4 g daily for 16 weeks	5
Maki (2013) ^[11]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Triglycerides 200–500 mg/dL	646 (382/264)	61.5 ± 9.6a; 60.9 ± 10.0b; 60.1 ± 9.2c	Low-potency statins + placebo, low-potency statins + omega-3 2 g or low-potency statins + omega-3 4 g daily for 6 weeks ^a	5
Ballantyne (2015) ^[12]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Triglycerides 200–500 mg/dL and LDL-C 40–115 mg/dL	456 (287/169)	61.2 ± 9.4a; 61.1 ± 10.0	Statins + placebo, statins + omega-3 2 g or statins + omega-3 4 g for 12 weeks ^a	5

apoB = apolipoprotein B, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, NCEP ATP = National Cholesterol Education Program-Adults Treatment Panel.
^a Values are presented mean (range or standard deviation).

Studienergebnisse:

LDL cholesterol (A) and Total cholesterol/HDL cholesterol ratio (B)

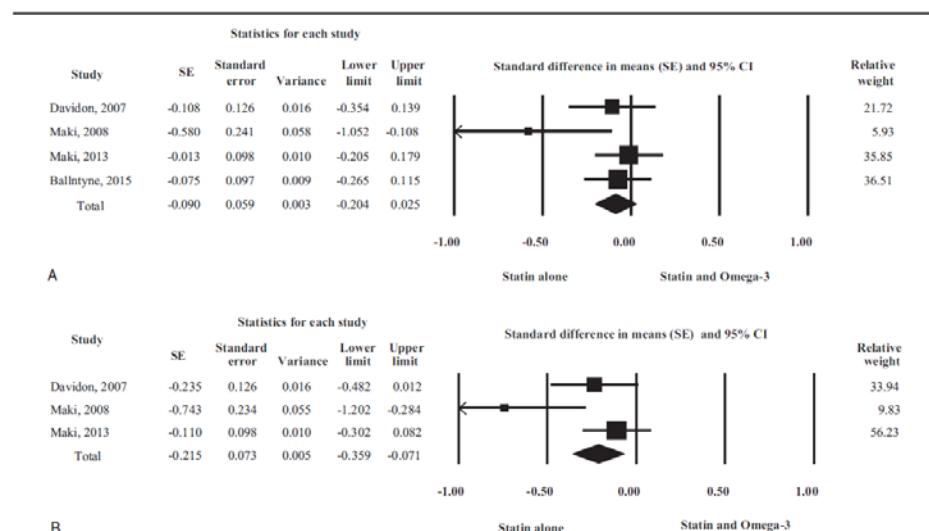


Figure 2. Forest plot of efficacy. Changes in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (A) and total cholesterol/high-density lipoprotein, (HDL) cholesterol ratio (B) compared between statin monotherapy and combination therapy with omega-3 fatty acid.

Total adverse events

- Two hundred fifty-two adverse events occurred in 620 patients (40.6%) treated with statin alone, and 265 adverse events occurred in 611 patients (43.4%) treated with statin plus omega-3 fatty acid.
- There were no significant differences in total adverse events between the 2 groups.

- ¹⁾ [7] Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4g/d to simvastatin 40mg/d in hypertriglyceridemic patients: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354–67.
- ²⁾ [8] Maki KC, McKenney JM, Reeves MS, et al. Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102:429–33.
- ³⁾ [9] Maki KC, Lubin BC, Reeves MS, et al. Prescription omega-3 acid ethyl esters plus simvastatin 20 and 80mg: effects in mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2009;3:33–8.
- ⁴⁾ [10] Bays HE, McKenney J, Maki KC, et al. Effects of prescription omega-3- acid ethyl esters on non-high-density lipoprotein cholesterol when coadministered with escalating doses of atorvastatin. *Mayo Clin Proc* 2010;85:122–8.
- ⁵⁾ [11] Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin Ther* 2013;35:1400.e1-3–11.e1-3.
- ⁶⁾ [12] Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study) *Am J Cardiol* 2012;110:984–92.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, we suggest that combination therapy with statins and omega-3 fatty acid enhances the lipid profile, except LDL cholesterol, when compared with statin monotherapy. However, controlling LDL cholesterol levels is important for preventing cardiovascular diseases and related deaths. Furthermore, safety issues with the concomitant use of statins and omega-3 fatty acid should be considered. Thus, combination therapy with statins and omega-3 fatty acid should be cautiously recommended after assessing the benefits and risks.

Chaiyasothi T et al., 2019 [9].

Effects of Non-statin Lipid-Modifying Agents on Cardiovascular Morbidity and Mortality Among Statin-Treated Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

Therefore, we conducted a systematic review and a network meta-analysis to evaluate the relative treatment effects and safety of NST on cardiovascular morbidity and mortality among statin users.

Methodik

Population:

- Adults (age ≥ 18 years)

Intervention + Komparator:

- Non-statin lipid modifying agents (bile acid sequestrants (BAS), cholesteryl ester transfer protein inhibitors (CETP), ezetimibe (EZT), fibrates (FBT), microsomal transfer protein inhibitors (MTP), niacin (NIA), omega-3 fatty acids (OMG3), proprotein convertasen subtilisin/kexin-9 inhibitors (PCSK), or miscellaneous agents) among statin-treated patients, where statin was used either as monotherapy or as a part of combination therapy

- Combinations of non-statin lipid-lowering agents (NST) were also evaluated.
- Statin (ST) was used as the reference for network meta-analysis.

Endpunkte:

- CV mortality, all-cause mortality, individual (not composite) events of coronary heart disease (CHD) mortality or non-fatal myocardial infarction (MI), any stroke, or coronary revascularization

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2018: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Control Trials (CENTRAL), and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE, Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

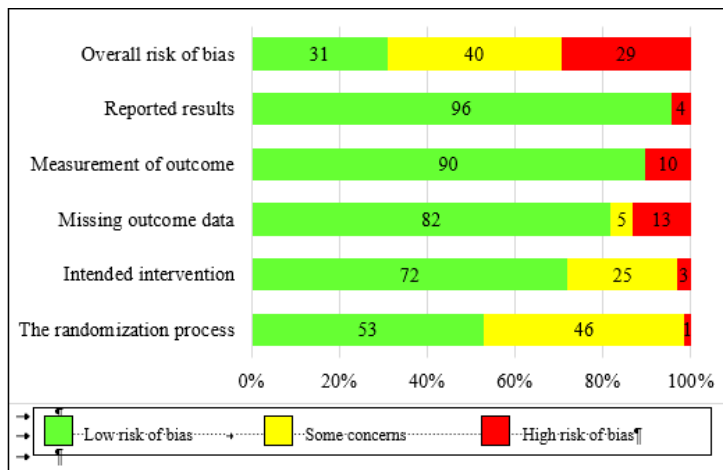
- 67 studies with 259,429 participants

Charakteristika der Population:

- Six different classes of NST including CETP, EZT, FBT, NIA, OMG3, and PCSK were used among 67 included studies. For trial design, the majority (74%) were double-blind RCT.
- Studied population in these trials were mostly high risk patients under the age of 65 who were receiving moderate to high intensity statin with mean age ranged from 45.9 to 84.1 years. It is important to note that 40% of the trial used moderate intensity of statin while another 40% used moderate to high intensity of statin. Proportion of male patients ranged from 31.5 to 93.7%.
- Most trials were secondary prevention or mixed prevention trials with small contribution (9%) of primary prevention trials. Two thirds of the trials were with a follow-up period of ≥ 1 year with a range of 6–72 (0.5–6 years) months of treatment duration.

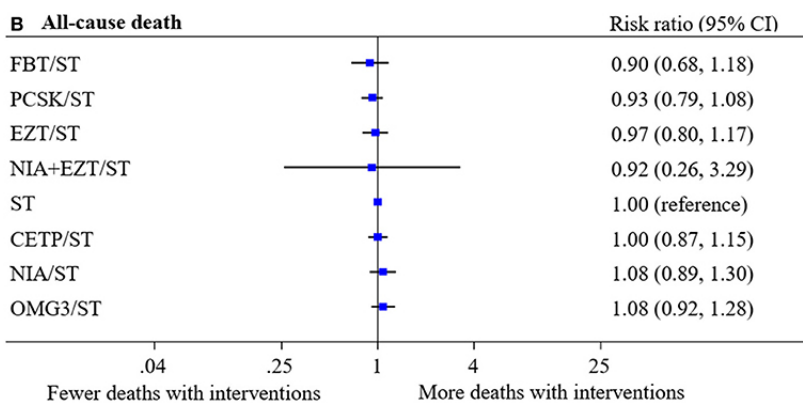
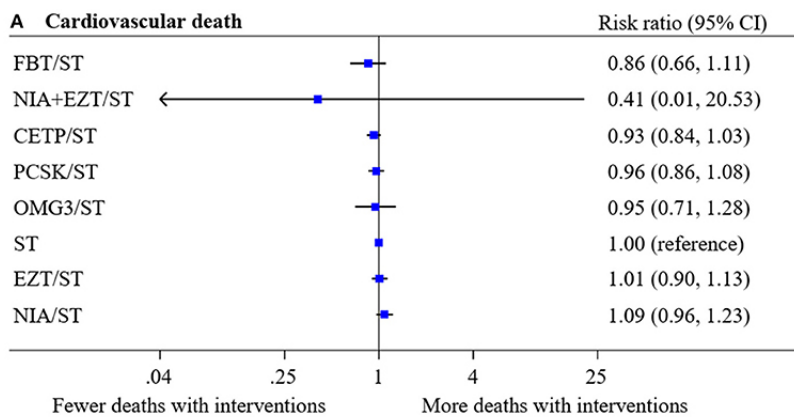
Qualität der Studien:

- Based on the Revised Cochrane Risk of Bias Tool for randomized trials (RoB 2.0) (Higgins et al., 2016) and 29% of studies were considered as at low risk, some concerns, and high risk of bias, respectively.
- Among five domains evaluated, inadequate description of allocation concealment and blinding process along with missing outcome data were the three most common reasons for potential bias.
- For trials with high risk of bias (20 trials with 10,812 patients which represented about 4% of total population), the majority were relatively small trials with $< 1,000$ patients in each trial.



Studienergebnisse:

CV death and all-cause death



Only NIA/ST and NIA + EZT/ST showed a significant increase in the risk of all-cause discontinuation. Most NST significantly increased the risk of treatment discontinuations due to adverse events except PCSK/ST and EZT/ST compared with ST. A three-drug combination of NIA + EZT/ST was ranked the lowest for both safety endpoints

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our network meta-analysis suggested that none of NST significantly reduce the risk of CV death and all-cause death when added to moderate to high intensity statin therapy.

However, PCSKs and to a lesser extent, ezetimibe may help reduce cardiovascular events with acceptable tolerability profile among broad range of patients. Fibrate, CETPs, niacin, and OMG3 did not show any positive effects on CV outcomes in broad range of high risk patients. Moreover, these agents when combined with statin were associated with higher incidence of adverse reactions. Further research into the risk-benefit along with cost-effectiveness analysis of these therapeutic options should be warranted.

Ai C et al., 2018 [2].

Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse

Fragestellung

The purpose of our study was to compare the combination therapy of Ezetimibe and Atorvastatin (E + A) with Atorvastatin monotherapy (A) for regulating blood lipids in the clinical application dose, and summarize the results of comparisons

Methodik

Population:

- All participants were 18 to 90 years old.

Intervention:

- Ezetimibe and Atorvastatin (E + A)

Komparator:

- Atorvastatin monotherapy (A)

Endpunkte:

- Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), Total Cholesterol (TC) and Triglyceride (TG) indicators

Recherche/Suchzeitraum:

- database of PubMed, Cochrane Library and Embase from inception through October 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies (5206 participants)

Charakteristika der Population:

- All trials were randomized, parallel-group studies and 9 trials were double-blind. The patients with LDL-C level > 70 mg/dL (at high risk of CHD) or with hypercholesterolaemia were included in the trials.

Qualität der Studien:

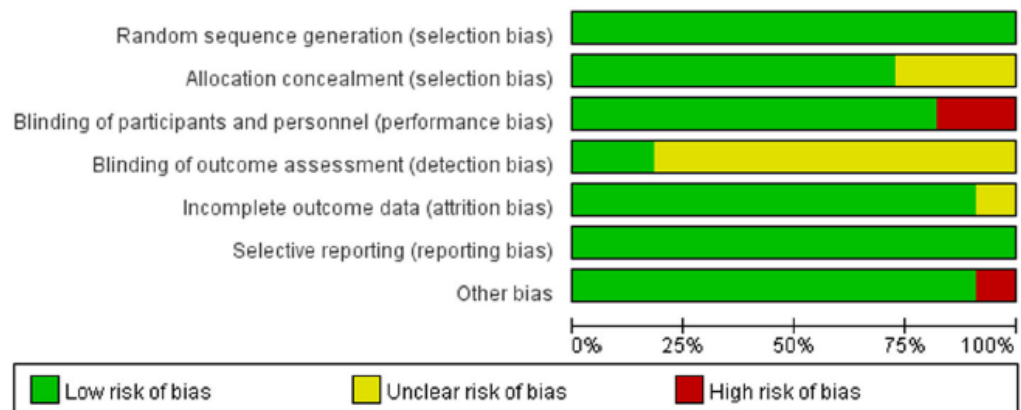


Fig. 2. Risk of bias in the included studies

Studienergebnisse:

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

- Seventeen studies (11 publications)
- Pooled data using a fixed-effects model displayed that combination therapy led to a significant reduction in LDL-C (MD = - 15.38, 95% CI: -16.17 to -14.60, P < 0.0001) with moderate heterogeneity (P = 0.12, I² = 26.2%)
- The results showed that the four doses were significant and the Ezetimibe 10mg (E10) + Atorvastatin 20mg (A20) vs. A40 group was the most obvious (MD = - 19.94, 95% CI: -23.61 to - 16.27, P < 0.0001), by subgroup.

High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

- Seventeen studies (11 publications)
- Pooled estimates using a fixed-effects model displayed that, no heterogeneity existed among studies (P = 0.539, I² = 0%). The results showed that the overall efficacy was significant difference between combination and monotherapy (MD = 0.95, 95% CI: 0.34 to 1.57, P = 0.002)
- The results showed that the overall efficacy was significant difference between combination and monotherapy (MD = 0.95, 95% CI: 0.34 to 1.57, P = 0.002) and the E10 + A10 vs. A20 group was the most obvious (MD = 1.58, 95% CI: 0.72 to 2.44, P = 0.0003), by subgroup.

Total cholesterol (TC)

- Seventeen studies (11 publications)
- Random-effects model was used to analyze the outcome because of the moderate heterogeneity among studies (P = 0.086, I² = 33.7%). There was significant difference between combination and monotherapy (MD = - 9.51, 95% CI: -10.28 to - 8.74, P < 0.0001).
- The results showed that there was significant difference in the four doses and the E10 + A20 vs. A40 group was the most obvious (MD = - 12.11, 95% CI: -14.65 to - 9.58, P < 0.0001), by subgroup.

⁷⁾ 19. Matsue Y, Matsumura A, Suzuki M, Hashimoto Y, Yoshida M. Differences in action of atorvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol and effect on endothelial function: randomized controlled trial. *Circ J.* 2013;77(7):1791–8.

- ⁸⁾ 20. Teramoto T, Sawada T, Iwamoto K, Daida H. Clinical efficacy and tolerability of ezetimibe in combination with atorvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia-ezetimibe phase iv randomized controlled trial in patients with hypercholesterolemia. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2012;73(1–2):16–40.
- ⁹⁾ 21. Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, Zieve F, Hanson ME, Lin JX, et al. The comparative efficacy of ezetimibe added to atorvastatin 10 mg versus uptitration to atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years. *J Geriatr Cardiol.* 2011;8(1):1–11.
- ¹⁰⁾ 22. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, Constance C, Bird S, Lee R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the Zetia in the elderly [Zeteld] study). *Am J Cardiol.* 2010;105(5):656–63.
- ¹¹⁾ 23. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J.* 2004;148(3):447–55.
- ¹²⁾ 24. Padhy BM, Yadav R, Gupta YK. Hypolipidaemic and anti-inflammatory effects of fixed dose combination of atorvastatin plus ezetimibe in Indian patients with Dyslipidaemia. *Singap Med J.* 2013;54(2):90–5.
- ¹³⁾ 25. Blagden MD, Chipperfield R. Efficacy and Safety of Ezetimibe Co-Administered with Atorvastatin in Untreated Patients with Primary Hypercholesterolaemia and Coronary Heart Disease. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):767–75.
- ¹⁴⁾ 26. Bays HE, Conard SE, Leiter LA, Bird SR, Lowe RS, Tershakovec AM. Influence of age, gender, and race on the efficacy of adding ezetimibe to atorvastatin vs. atorvastatin up-titration in patients at moderately high or high risk for coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2011;153(2):141–7.
- ¹⁵⁾ 27. Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in Hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1489–94.
- ¹⁶⁾ 28. Conard S, Bays H, Leiter LA, Bird S, Lin J, Hanson ME, et al. Ezetimibe added to atorvastatin compared with doubling the atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(3):210–8.
- ¹⁷⁾ 29. Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in Hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1495–501.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The overall efficacy and subgroup's efficacy of combination therapy of Ezetimibe and Atorvastatin on lowering LDL-C, TC and TG was significantly better than Atorvastatin monotherapy's. The overall and the E10 + A10/ A20 group's effectiveness of combination therapy on raising HDL-C were significantly.

AITurki A et al., 2019 [4].

Siehe auch: Bai J et al., 2018 [7]; Dicembrini 2019 [12].

Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Assessing the Impact of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies on Mortality and Cardiovascular Outcomes

Fragestellung

We aim to evaluate the impact of PCSK9 inhibition on mortality and CV outcomes by pooling data from all available randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

Patients with hypercholesterolemia or coronary artery disease receiving maximally tolerated statin

Intervention:

PCSK9 inhibitors

Komparator:

control (either placebo or lipid lowering therapy)

Endpunkte:

Primary: MACE defined as CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke

Secondary: CV death, MI, stroke, and coronary revascularization.

Recherche/Suchzeitraum:

MEDLINE, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, and Web of Science up to December 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Assessment Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

We included all RCTs with at least 6 months of follow-up.

There were 16 studies evaluating the effects of alirocumab and 5 for evolocumab

Table 1
Study characteristics

Study	Enrollment period	N	PCSK9 inhibitor	Comparator	CAD	Statin use	Ezetimibe (PCSK9 group/comparator group)	Mean or median follow-up (months)
DESCARTES	2012-2013	901	Evolocumab	Placebo	+ 16%	Atorvastatin 88%	21%/21%	12
FOURIER	2013- 2015	27564	Evolocumab	Placebo	+ 80%	Atorvastatin 69%	5%/5%	26
GAUSS-3	2013-2014	218	Evolocumab	Ezetimibe	+ 32%	0%	0%/100%	6
GLAGOV	2013-2015	968	Evolocumab	Placebo	+	Any statin 100%	2%/2%	18
ODYSSEY ALTERNATIVE	2012 –2013	251	Alirocumab	Ezetimibe	+ 47%	0%	0%/100%	6
ODYSSEY CHOICE I	2013-2014	803	Alirocumab	Placebo	+ 52%	Any statin 68%	14%/14%	7
ODYSSEY CHOICE II	2014	233	Alirocumab	Placebo	+ 57%	0%	60%/60%	4
ODYSSEY COMBO I	2012-2014	316	Alirocumab	Placebo	+ 78%	Any statin 100%	7%/10%	6
ODYSSEY COMBO II	2012-2013	720	Alirocumab	Ezetimibe	+ 90%	Any statin 100%	0%/100%	12
ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA	2016- 2016	413	Alirocumab	Usual Care*	+ 34%	Any statin 81%	38%/38%	6
ODYSSEY DM-INSULIN		517	Alirocumab	Placebo	+ 35%	Any statin 74%	14%/8%	6
ODYSSEY FH I		486	Alirocumab	Placebo	+ 46%	Any statin 100%	56%/60%	6
ODYSSEY FH II		248	Alirocumab	Placebo	+ 36%	Any statin 100%	67%/65%	6
ODYSSEY HIGH FH	2012-2015	104	Alirocumab	Placebo	0%	Any statin 100%	14%/12%	18
ODYSSEY JAPAN	2014-2015	215	Alirocumab	Placebo	0%	Any statin 100%	-	12
ODYSSEY KT		199	Alirocumab	Placebo,	+ 97%	Any statin 100%	14%/12%	6
ODYSSEY LONG TERM		2338	Alirocumab	Placebo	+	Any statin 100%	14%/15%	20
ODYSSEY OPTIONS I	2012-2014	205	Alirocumab	Ezetimibe	+	Any statin 100%	0%/100%	6
ODYSSEY OPTIONS II	2012-2014	204	Alirocumab	Ezetimibe	+	Any statin 100%	0%/100%	6
ODYSSEY OUTCOMES	2012-2015	18924	Alirocumab	Placebo	+	Any statin 100%	3%/3%	36
OSLER	2011-2014	4465	Evolocumab	Placebo	+ 10%	Any statin 70%	13%/15%	12
SPIRE I	2013-2016	16817	Bococizumab	Placebo	+	Any statin 100%	8%/8%	10
SPIRE II	2013-2016	10621	Bococizumab	Placebo	+	Any statin 83%	13%/14%	10

N = number; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; CAD = coronary heart disease; FH = familial hypercholesterolemia; NR = not reported.

* Including ezetimibe, fenofibrate and omega-3 fatty acids.

Charakteristika der Population:

Table 2
Baseline patient characteristics

Study	PCSK9 inhibitor					Control						
	Age (mean) (years)	Men	HTN	DM	CAD	Mean LDL, (mg/dl)	Age (mean) (years)	Men	HTN	DM	CAD	Mean LDL, (mg/dl)
DESCARTES	56	48%	48%	10%	16%	104	57	46%	49%	14%	14%	104
FOURIER	63	75%	80%	37%	81%	92	63	76%	80%	37%	81%	92
GAUSS-3	59	54%	48%	11%	33%	218	59	47%	59%	14%	29%	221
GLAGOV	60	72%	82%	20%	100%	93	60	72%	84%	22%	100%	92
ODYSSEY ALTERNATIVE	64	56%	68%	29%	51%	179	63	54%	62%	19%	43%	188
ODYSSEY CHOICE I	61	56%		26%		127	61	61%		29%		122
ODYSSEY CHOICE II	63	57%	69%	17%	32%	158	63	53%	64%	16%	47%	159
ODYSSEY COMBO I	63	63%		45%	79%	95	63	72%		39%	78%	100
ODYSSEY COMBO II	62	75%		31%	91%	108	61	71%		32%	88%	104
ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA	63	53%	87%	51%		155	63	50%	90%	58%		162
ODYSSEY DM-INSULIN	62	55%		100%	32%	114	63	55%		100%	31%	126
ODYSSEY FH I	52	56%	43%	10%	46%	143	52	58%	44%	15%	48%	143
ODYSSEY FH II	53	52%	34%	4%	35%	135	53	55%	29%	4%	38%	135
ODYSSEY HIGH FH	50	49%	56%	13%	43%	196	52	63%	60%	17%	63%	201
ODYSSEY JAPAN	60	58%		73%	32%	143	62	65%		60%	38%	143
ODYSSEY KT	60	69%		42%	54%	143	60	74%		40%	69%	140
ODYSSEY LONG TERM	60	63%		35%	68%	122	61	60%		34%	70%	121
ODYSSEY OPTIONS I	63	60%					63	60%				
ODYSSEY OPTIONS II		60%						60%				
ODYSSEY OUTCOMES	59	75%	65%	29%	100%	92	59	75%	36%	71%	100%	92
OSLER	58	50%	52%	13%	20%	120	58	51%	52%	15%	21%	121
SPIRE I	63	78%	81%	48%		94	63	78%	81%	47%		94
SPIRE II	62	66%	80%	48%		134	63	65%	81%	46%		133

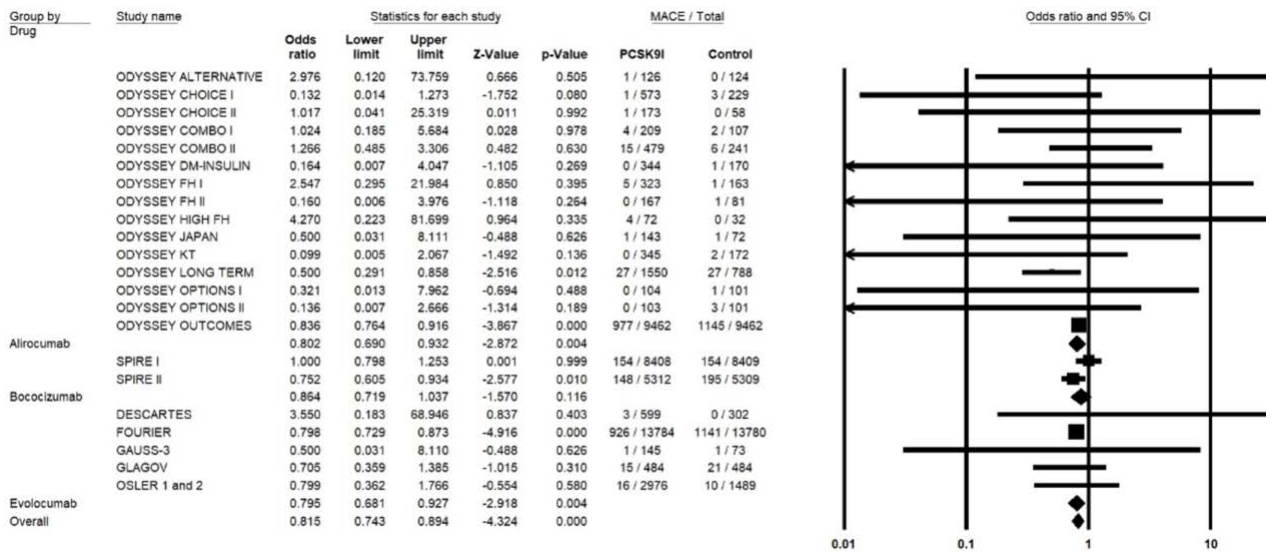
PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; CAD = coronary heart disease; LDL = low-density lipoprotein.

Qualität der Studien:

- All included studies had a low risk of bias as assessed by the Cochrane Collaboration bias detection tool

Studienergebnisse:

- All-cause mortality: PCSK9 inhibition was not associated with reduction in either all-cause mortality (OR 0.91, 95% CI 0.78 to 1.06; $p = 0.22$; $I^2 = 21\%$) nor in CV deaths (OR 0.95, 95% CI 0.84 to 1.07; $p = 0.37$; $I^2 = 0\%$) compared to controls.
- MACE: PCSK9 inhibition was associated with a 18% reduction in MACE (OR 0.82, 95% CI 0.77 to 0.87; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$) and MI (OR 0.80, 95% CI 0.71 to 0.91; $p < 0.0001$; $I^2 = 20\%$). Results for drug subgroups:



- Stroke and reduction in coronary revascularization: PCSK9 inhibition was also associated with 25% reduction in stroke (OR 0.75, 95% CI 0.65 to 0.85; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$) and 18% reduction in coronary revascularization (OR 0.82, 95% CI 0.77 to 0.88; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$). The results remained similar in sensitivity analyses with evaluation of either evolocumab or alirocumab separately

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PCSK9 inhibition was associated with reductions in MACE including MI, stroke, and coronary revascularization. There was no observed mortality benefit associated with these medications in primary and secondary prevention in patients with and without established CAD. Future analyses may identify high-risk patients who may benefit more from these agents and longer follow-up of current or new trials may show a mortality benefit.

Kommentare zum Review

- Bococizumab ist nicht zugelassen.
- Sicherheit wurde in dem Review nicht thematisiert.
- In der Arbeit von Dicembrini 2019 [12] befinden sich auch die Studien, die AITurki in seiner Arbeit berücksichtigte. Dicembrini schloss jedoch auch Studien mit einer Dauer von weniger als 6 Monaten ein. Dadurch fanden 16 zusätzliche Studienberücksichtigung, viele mit einer Studiendauer von nur 12 Wochen. Diese wirkten sich jedoch nicht auf die Studienergebnisse, weshalb die Autoren eine ähnliche Schlussfolgerung zu AITurki zogen.
- Eine weitere Metaanalyse von Bai 2018 [7] untersuchte eine vergleichbare Fragestellung, zog jedoch nur RCTs heran, deren Follow-up länger als 48 Wochen war. Trotz der geringeren Anzahl an Studien durch das Follow-up Kriterium sowie einer 2017 stattgefundenen Literaturrecherche kommen die Autoren zu einem vergleichbaren Fazit.

Du H et al., 2019 [13].

Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

On the newly released clinical trials, we conducted a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs) to determine the effect of PCSK9 inhibitors across all included populations of patients on the prevention of CVD.

Methodik

Population:

- patients for primary and/or secondary prevention of cardiovascular diseases or with hypercholesterolaemia/ hyperlipidaemia

Intervention:

- PCSK9 inhibitors

Komparator:

- placebo, standard care or other active lipid-lowering agents

Endpunkte:

- primary outcome was major adverse cardiovascular events (MACE).
- secondary outcomes: cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), unstable angina, heart failure, any stroke and all-cause mortality.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via OVID), EMBASE (via OVID) and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, via OVID) from inception to 11 November 2018; additionally Clinicaltrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Assessment Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 54 trials with 97 910 patients in the analysis
- Six PCSK9 inhibitors were investigated, including alirocumab (22 trials), bococizumab (10 trials), evolocumab (19 trials), inclisiran (1 trial) LY3015014 (1 trial) and RG7652 (1 trial). Fifteen studies were phase II clinical trials and 39 were phase III

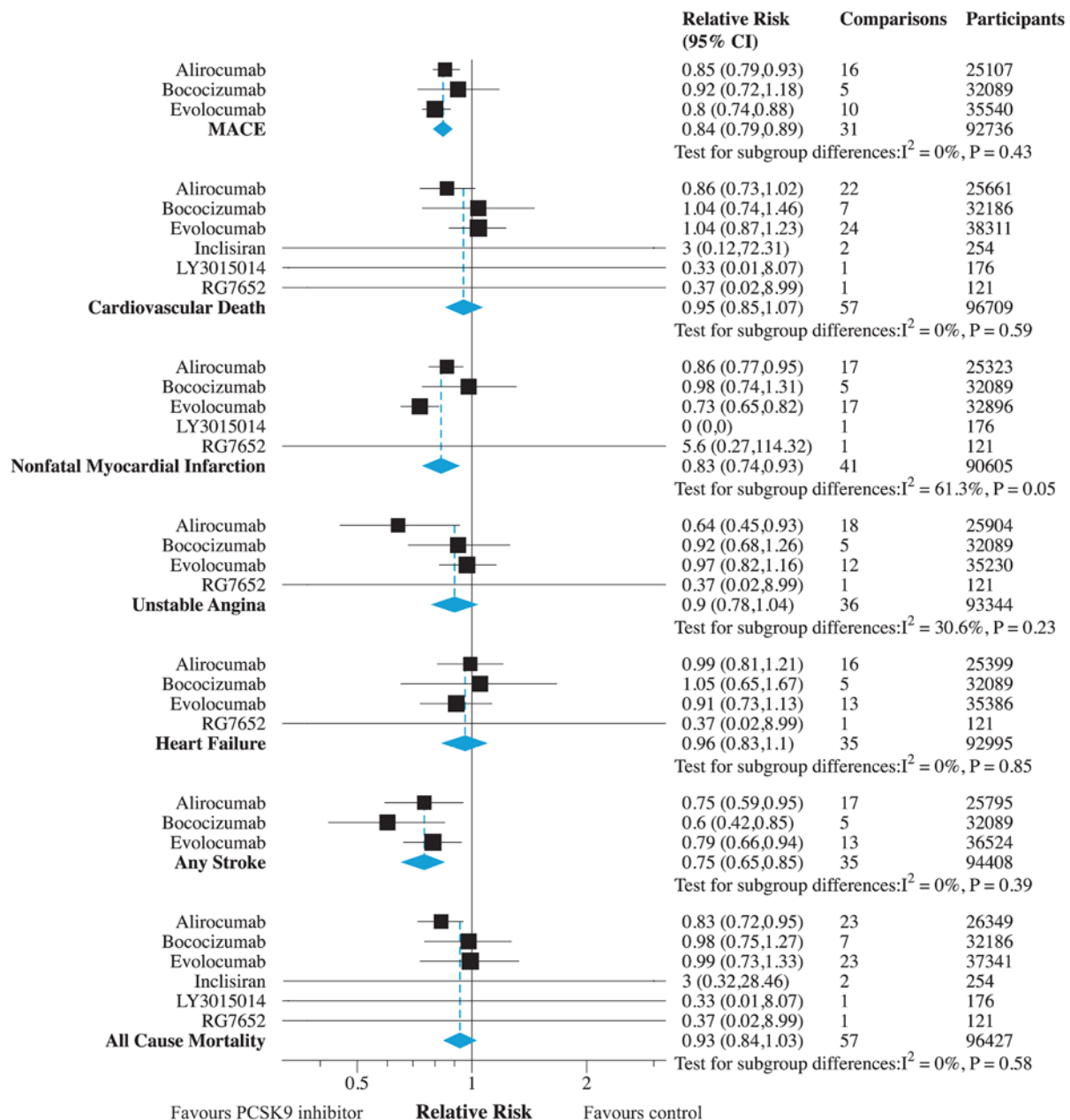
Qualität der Studien:

- All studies adequately reported random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel. All but the open-label trials (ORION-1/2 and ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA) reported methods for blinding participants and personnel and blinding outcome assessment. 51.8% of the trials were at high risk of incomplete outcome data because of over 10% of patients with missing data. SPIRE trials were at high

risk of other biases because of its premature termination due to the high rate of immunogenicity. The ODYSSEY CHOICE I was also at high risk of other biases because of the imbalanced contamination of statin consumption.

Studienergebnisse:

- Subgroup analyses based on the drug type. MACE, major adverse cardiovascular event; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our systematic review and meta-analysis demonstrated that PCSK9 inhibitors reduce the risk of MACE, non-fatal MI and stroke. However, pragmatic trials and well-designed observational studies with longer follow-up duration and larger sample size are warranted to further investigate the long-term effect of PCSK9 inhibitors in the real-world practice.

Kommentare zum Review

- Nur Alirocumab und Evolocumab sind in Deutschland zugelassen.
- In dem Review wurden einige Studien mit einem sehr kurzen Follow-up von 12 Wochen eingeschlossen, was geringe Ereignisraten in den Studien und verzerrte Effektschätzer zur Folge haben könnte
- Außerdem umfasst Review teils sehr heterogene Patientenpopulationen (z.B. Primär- und Sekundärprävention)
- Sicherheit wurde in der Studie nicht thematisiert

AlHajri L et al., 2017 [3].

The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review.

Fragestellung

To evaluate the efficacy of evolocumab among various populations with hypercholesterolemia.

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with hyperlipidemia

Intervention:

- Evolocumab

Komparator:

- Other antidyslipidemic agents

Endpunkt:

- Nicht präspezifiziert, siehe Ergebnisteil.

Recherche/Suchzeitraum:

- ProQuest Health & Medical Complete, Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed searched to retrieve relevant studies between the year 2012 and 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCT

Charakteristika der Population:

- Patients with established diagnosis of dyslipidemia.
- Some of these studies used various doses and frequencies of evolocumab, while others investigated one dose only.

- Some studies compared evolocumab with other lipid-lowering agents, while others used placebo as a comparator.

Qualität der Studien:

- All studies had a score above 3 (= high quality)

Studienergebnisse:

- Descriptive analysis:
 - All studies demonstrated a statistically significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in the groups that received evolocumab compared with the comparator groups ($p < 0.05$).
 - The decline in LDL-C levels from baseline in the majority of studies ranged from 40% to 80%, whether used alone or in combination with other agents.
 - Also, high-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and apolipoprotein B were improved with the use of evolocumab.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of this systematic review decipher the efficacy of evolocumab in dyslipidemia. In fact, the findings brought to light the manifold benefits of the medication for various lipid parameters and subfractions which are receiving more attention lately due to their close association with cardiovascular risks. Furthermore, evolocumab provides an alternative for patients who have refractory disease or develop intolerable side effects, therefore overcoming the stumbling block and helping to achieve optimal lipid management. Finally, the investigated populations represent a broad spectrum of patients (with and without known genetic disorders), hence future studies focusing on substantial populations will provide ample opportunity to learn more about the most responsive population.

Squizzato A et al., 2017 [32].

PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis

Fragestellung

To perform a systematic review and meta-analysis of phase II and III RCTs comparing PCSK9 inhibitors with control arms.

Methodik

Population:

- Patients with dyslipidemia at different cardiovascular risk

Intervention:

- PCSK9 Inhibitoren

Komparator:

- Any comparator

Endpunkte:

Lipid profile percentage variation, cardiovascular events, deaths, and adverse events (e.g., neurocognitive events)

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to January 2016: MEDLINE and the EMBASE electronic databases.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane criteria
- Statistical heterogeneity was evaluated using the I² statistic
- publication bias with Egger's test

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCTs (Evolocumab, Bococizumab, Alirocumab)
- 13 relevant RCTs (studies included patients treated with evolocumab)
- Follow-up Period: 12 to 52 weeks

Charakteristika der Population:

- One study was in patients affected by HoFH, 3 studies in patients affected by HeFH or with equivalent cardiovascular risk, 2 studies in patients with statin intolerance, 2 studies in patients statin-naïve and 3 studies in patients unable to achieve LDL-C target level despite statin therapy. Of note, 4465 patients were enrolled, after participating in a phase II/III study on evolocumab, in two studies (OSLER 1 and 2), to perform a longer follow-up on safety and efficacy (indication: hypercholesterolaemia)

Qualität der Studien:

- Since all the studies were funded by the company developing the PCSK9 inhibitor, they were all deemed high risk of bias in the "other bias" category.

Studienergebnisse:

Evolocumab

- LDL-C: significant reduction (mean = -53.4%; 95% CI -58.6, -48.3; I² = 91%)
- Cardiovascular events: significant reduction (OR = 0.58; 95% CI 0.39, 0.87; I² = 0%)
- Death of any cause: (OR = 0.41; 95% CI 0.16, 1.05; I² = 0%)
- Safety: overall adverse events, OR 1.11 (95% CI 0.94, 1.32; I² = 50%); serious adverse events, 1.05 (95% CI 0.87, 1.27; I² = 0%); transaminase elevation, OR 0.75 (95% CI 0.51, 1.11; I² = 11%); CK elevation, 0.69 (95% CI 0.45, 1.04; I² = 0%); neurocognitive adverse events, OR 1.08 (95% CI 0.08, 15.58; I² = 77%)

Subanalysis statin intolerance

- Two studies, totaling 215 patients treated with evolocumab 420 mg 4 W, in one study in monotherapy, in the other on top of ezetimibe, were included in the analysis. Follow-up period was of 12 weeks.

- Overall, evolocumab is associated with a statistically significant reduction of LDL-C (mean = -41.7%; 95% CI -51.9, -31.5; I² = 66%), compared to control groups. There was one cardiovascular event although not in the treatment group analyzed here. There are no deaths observed in the follow-up period.
- Safety of evolocumab during active treatment, compared to control groups, was analyzed for the overall adverse events, OR 0.92 (95% CI 0.50, 1.71; I² = 0%); serious adverse events, transaminase elevation, and CK elevation were reported in only one of the two studies, and as such no analysis was carried out

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PCSK9 inhibitors are superior to currently available lipid lowering drugs in terms of laboratory outcome, i.e., lipid profile markers and, according to data available, on clinical efficacy outcomes. Inferences about the relative efficacy and safety of individual anti-PCSK9 moAbs cannot be made due to the lack of head-to-head comparisons

Kommentare zum Review

In die Evidenzsynopse wurden ausschließlich Ergebnisse von Studien mit Evocolumab aufgenommen. Eine Studie schloss Patienten mit HoFH ein.

3.4 Leitlinien

Grundy SM et al., 2019 [18].

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol

Siehe auch: Mach, F et al., 2019 [24]; Arnett DK et al., 2019 [6]; Arnett DK et al., 2019 [5]; Wong ND et al., 2020 [36]; Wilson, PWF et al., 2019 [35].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

k.A.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/ GoR

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is recommended ■ Is indicated/useful/effective/beneficial ■ Should be performed/administered/other ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ○ Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ■ Meta-analyses of high-quality RCTs ■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is reasonable ■ Can be useful/effective/beneficial ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ May/might be reasonable ■ May/might be considered ■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ■ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <small>(Generally, LOE A or B use only)</small> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is not recommended ■ Is not indicated/useful/effective/beneficial ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> ■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ■ Meta-analyses of such studies ■ Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Potentially harmful ■ Causes harm ■ Associated with excess morbidity/mortality ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-E0 (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
 * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
 COR indicates Class of Recommendation; E0, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Empfehlungen

3.2. Lipid-Lowering Drugs

Among lipid-lowering drugs, statins are the cornerstone of therapy, in addition to healthy lifestyle interventions. Other LDL-lowering drugs include ezetimibe, bile acid sequestrants, and PCSK9 inhibitors.

Triglyceride-lowering drugs are fibrates and niacin; they have a mild LDL-lowering action, but RCTs do not support their use as add-on drugs to statin therapy (S3.2-1).

3.2.1. Statin Therapy

The intensity of statin therapy is divided into 3 categories: high-intensity, moderate-intensity, and low-intensity (S3.2.1-1). High-intensity statin therapy typically lowers LDL-C levels by ≥50%, moderate-intensity statin therapy by 30% to 49%, and low-intensity statin therapy by <30% (Table 3). Of course, the magnitude of LDL-C lowering will vary in clinical practice (S3.2.1-2).

Certain Asian populations may have a greater response to certain statins (S3.2.1-18). Pharmacokinetic profiles among statins are heterogeneous (Table S4 in the Web Supplement). Statin safety has been extensively evaluated (S3.2.1-19). Statin-associated side effects are discussed in Section 5. Common medications that may potentially interact with statins are listed in Table S5 in the Web Supplement. More information on statin drug–drug interactions can be obtained from the ACC LDL-C Manager (<http://tools.acc.org/ldl>) (S3.2.1-20).

Table 3. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy*

	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
LDL-C lowering†	≥50%	30%–49%	<30%
Statins	Atorvastatin (40 mg‡) 80 mg Rosuvastatin 20 mg (40 mg)	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20–40 mg§	Simvastatin 10 mg
	...	Pravastatin 40 mg (80 mg) Lovastatin 40 mg (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 1–4 mg	Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg

*Percent reductions are estimates from data across large populations. Individual responses to statin therapy varied in the RCTs and should be expected to vary in clinical practice (S3.2.1-2).

†LDL-C lowering that should occur with the dosage listed below each intensity.

‡Evidence from 1 RCT only: down titration if unable to tolerate atorvastatin 80 mg in the IDEAL (Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering) study (S3.2.1-3).

§Although simvastatin 80 mg was evaluated in RCTs, initiation of simvastatin 80 mg or titration to 80 mg is not recommended by the FDA because of the increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis.

Percent LDL-C reductions with the primary statin medications used in clinical practice (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin) were estimated using the median reduction in LDL-C from the VOYAGER database (S3.2.1-2). Reductions in LDL-C for other statin medications (fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin) were identified according to FDA-approved product labeling in adults with hyperlipidemia, primary hypercholesterolemia, and mixed dyslipidemia (S3.2.1-4).

Boldface type indicates specific statins and doses that were evaluated in RCTs (S3.2.1-3, S3.2.1-5–S3.2.1-16), and the Cholesterol Treatment Trialists' 2010 meta-analysis (S3.2.1-17). All these RCTs demonstrated a reduction in major cardiovascular events.

BID indicates twice daily; FDA, U.S. Food and Drug Administration; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RCT, randomized controlled trial; VOYAGER, an individual patient data meta-analysis of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin; and XL, extended release.

3.2.2. Nonstatin Therapies

Ezetimibe is the most commonly used nonstatin agent. It lowers LDL-C levels by 13% to 20% and has a low incidence of side effects (S3.2.2-1, S3.2.2-2). Bile acid sequestrants reduce LDL-C levels by 15% to 30% depending on the dose. Bile acid sequestrants are not absorbed and do not cause systemic side effects, but they are associated with gastrointestinal complaints (e.g., constipation) and can cause severe hypertriglyceridemia when fasting triglycerides are ≥300 mg/dL (≥3.4 mmol/L). PCSK9 inhibitors are powerful LDL-lowering drugs. They generally are well tolerated, but long-term safety remains to be proven (S3.2.2-4–S3.2.2-6). Two categories of triglyceride-lowering drugs, niacin and fibrates, may also mildly lower LDL-C levels in patients with normal triglycerides. They may be useful in some patients with severe hypertriglyceridemia, but in the present document they are not listed as LDL-lowering drugs.

3.2.3. Nonstatin Add-on Drugs to Statin Therapy

Under certain circumstances, nonstatin medications (ezetimibe, bile acid sequestrants, and PCSK9 inhibitors) may be useful in combination with statin therapy. The addition of a bile acid sequestrant or ezetimibe to a statin regimen increases the magnitude of LDL-C lowering by approximately 15% to 30% and 13% to 20%, respectively (S3.2.3-1, S3.2.3-2). The addition of a PCSK9 inhibitor to a statin regimen has been shown to further reduce LDL-C levels by 43% to 64% (S3.2.3-3, S3.2.3-4).

4. Patient Management Groups

4.1. Secondary ASCVD Prevention

Synopsis

Clinical ASCVD encompasses ACS, those with history of MI, stable or unstable angina or coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA or PAD including aortic aneurysm, all of atherosclerotic origin. The writing group used primarily the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) meta-analysis (S4.1-3, S4.1-4) of statin RCTs plus 4 other RCTs (S4.1-1, S4.1-2, S4.1-38, S4.1-39). Additional RCTs have used nonstatin drugs as add-ons to statin therapy and are included here. As a primary recommendation, high-intensity statin therapy is indicated for clinical ASCVD, but if this cannot be used, moderate-intensity statin therapy can be initiated (Figure 1). The first goal is to achieve a $\geq 50\%$ reduction in LDL-C levels, but if LDL-C levels remain ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) on maximally tolerated statin therapy, adding ezetimibe may be reasonable. In patients >75 years of age with ASCVD, potential benefits versus adverse effects of statin therapy should be considered before initiation of statin therapy. Finally, in very high-risk patients with multiple high-risk clinical factors, ezetimibe can be added to maximally tolerated statin therapy. Furthermore, if LDL-C levels remain ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L), adding a PCSK9 inhibitor is reasonable if the cost/benefit ratio is favorable. In patients with HF due to ischemic heart disease, moderate-intensity statins may be considered.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. CTT meta-analysis (S4.1-3, S4.1-4) showed that LDL-C lowering with statins reduces major ASCVD events. Patients with stroke (S4.1-1) or peripheral artery disease (S4.1-5) also derive these benefits. In a meta-analysis of 5 RCTs (S4.1-3), high-intensity statins compared with moderate-intensity statin therapy, significantly reduced major vascular events by 15% with no significant reduction in coronary deaths. Large absolute LDL-C reduction was associated with a larger proportional reduction in major vascular events (S4.1-4). High-intensity statin therapy generally reduces LDL-C levels by $\geq 50\%$. This percentage can be used to judge clinical efficacy. Absolute benefit from statin therapy depends on baseline LDL-C levels; the greatest absolute benefit accrues to patients with the highest baseline LDL-C levels. Percentage reduction of LDL-C levels is the most efficient means to estimate expected efficacy. An alternative to evaluating adequacy of therapy is to examine LDL-C on maximum-intensity statins. In a patient with ASCVD, if LDL-C level is ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L), adding ezetimibe may be reasonable (see Recommendation 3).

2. Moderate-intensity statin therapy also reduces major vascular events and coronary heart disease (CHD) deaths in patients with ASCVD (S4.1-6, S4.1-7, S4.1-9–S4.1-13, S4.1-40). In RCTs, most of which included moderate-intensity statin therapy, there was a significant reduction in major vascular events even among those >75 years of age. Therefore, an upper age cutoff for moderate-intensity statin therapy was not identified in patients with ASCVD.

3. Patients with clinical ASCVD who are judged to be very high risk include those with a history of multiple major ASCVD events or 1 major ASCVD event and multiple high-risk conditions (Table 4). In these patients, additional net benefit from further LDL-C lowering when LDL-C is ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) or non-HDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L) by ezetimibe and 2 PCSK9 inhibitors (evolocumab and alirocumab) has been demonstrated by 3 RCTs (S4.1-15, S4.1-17, S4.1-18). This guideline makes a strong recommendation (COR I) for clinicians to add ezetimibe to maximally tolerated statin therapy as a first step in lowering LDL-C further. Although no RCT specifically tested the strategy of ezetimibe first and then a PCSK9 inhibitor, ezetimibe was allowed at entry along with statin therapy in both PCSK9 inhibitor trials (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES). Even so, only very small numbers (3% and 5% respectively) were on ezetimibe during these trials. The strategy of ezetimibe before PCSK9 inhibitor is recommended because ezetimibe is widely available as a generic drug and has proven safety and tolerability (S4.1-15). This approach is supported by 2 simulation studies from large populations of very high-risk patients; these reports showed that addition of ezetimibe to statin therapy will lower LDL-C to <70 mg/dL (1.8 mmol/L) in the majority of patients, leaving a minority eligible for a PCSK9 inhibitor (S4.1-41, S4.1-42). These 2 well-designed simulation studies favor the strategy of addition of ezetimibe before PCSK9 inhibitor and warrants an LOE of B-NR.

4. The FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) evaluated the PCSK9 inhibitor evolocumab among patients with ASCVD who met at least 1 major or 2 minor criteria (S4.1-17). Recruitment was limited to patients who had LDL-C >70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) (or non-HDL-C >100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L)) on maximal statin + ezetimibe. At a median follow-up of 2.2 years, evolocumab significantly reduced composite ASCVD (15% RRR; 1.5% AAR) without neurocognitive side effects (S4.1-16, S4.1-17). The ODYSSEY OUTCOMES trial (ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), tested alirocumab in patients on maximal statin + ezetimibe with ACS over a median of 2.8 years, observed a 15% RRR (1.6% ARR) in composite ASCVD events (S4.1-18). Together, FOURIER and ODYSSEY OUTCOMES justify a COR of IIa for PCSK9 inhibitors (acknowledging efficacy, but at the same time recognizing that there is limited experience

with long-term tolerance of expensive monoclonal antibodies that is also inconvenient because it requires repetitive administration via the parenteral route). Because of the statistically significant results in two large RCTS showing reductions in ASCVD events in patients who had very high risk and LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) while on maximally tolerated LDL-C lowering therapy this recommendation warrants an LOE of A. There are 2 alternative pathways to initiation of PCSK9 inhibitors: (a) in patients on maximally tolerated statin + ezetimibe; and (b) in those on maximally tolerated statin alone. The strategy of (a) statin + ezetimibe before PCSK9 inhibitor, was graded COR I for reasons given in Recommendation 3. Second, strategy (b), excluding ezetimibe, would expose more patients to the inconvenience of antibody therapy and reduce overall cost effectiveness. If patients develop 2 consecutive LDL-C levels < 25 mg/dL while on a PCSK9 inhibitor, clinical judgment should be used to determine whether de-intensification of lipid lowering regimen is warranted as long-term safety of such low levels of LDL-C remains unknown.

5. In IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (S4.1-15), addition of ezetimibe to moderate-intensity statin therapy among patients with ACS and LDL-C levels ≥ 50 mg/dL (≥ 1.3 mmol/L) resulted in a significant ASCVD risk reduction (7% relative risk reduction [RRR]; 2% absolute risk reduction [ARR]) at a median follow-up of 6 years. The TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Risk Score for Secondary Prevention (TRS 2^oP) is an integer-based risk stratification tool for patients with ASCVD. TRS 2^oP includes 9 readily available clinical high-risk features and was initially developed in a population of patients with MI within 2 weeks to 1 year of randomization to a thrombin receptor agonist (S4.1-43) and further validated in IMPROVE-IT (S4.1-14). A higher number of these high-risk features was associated with a higher risk of recurrent ASCVD events. In post-ACS patients with ≥ 3 high-risk features, addition of ezetimibe was associated with substantial risk reduction (19% RRR; 6.3% ARR; number needed to treat, 16); those with 2 high-risk features had some benefit, whereas those with 0 or 1 additional features had no benefit (S4.1-14). Therefore, it is reasonable to initiate ezetimibe in patients with ASCVD who are on maximally tolerated statin therapy and judged to be at very high risk. For the present guideline, a definition of very high risk is amalgamated from TRS 2^oP and the recruitment criteria of 2 trials with PCSK9 inhibitors (Table 4).

6. The cost-effectiveness of using PCSK9 inhibitors for the secondary prevention of ASCVD has been evaluated in 7 published simulation models, as detailed in Section 7 (and Online Data Supplements 44 and 45). The reported incremental cost-effectiveness ratios range from \$141,700 to \$450,000 per added (QALY), with all but 1 model reporting "low value" ($> \$150,000$ per QALY added). All models agree that the value provided by PCSK9 inhibitors would be significantly improved by price reductions of 70% to 85% from the mid-2018 U.S. list price of roughly \$14,000 a year.

7. When high-intensity statin therapy was compared with moderate-intensity statin therapy in patients > 75 years of age with ASCVD (S4.1-3), there was no heterogeneity of effect among age groups > 75 , > 65 to ≤ 75 , and ≤ 65 years. However, analyses of RCTs that compared statin therapy (mostly moderate intensity) with placebo among patients > 75 years of age with ASCVD showed statistically significant reduction in major vascular events (S4.1-3). Because older adults may have a higher risk of adverse events (e.g., liver function test abnormalities), lower statin adherence, and higher discontinuation rates with high-intensity therapy (S4.1-44), a moderate-intensity statin may be preferable. Nevertheless, the decision to initiate moderate- or high-intensity statin therapy in patients > 75 years of age with ASCVD should be based on expected benefit versus competing comorbidities (S4.1-23– S4.1-31).

8. This recommendation is based on the observation that the age reported in clinical trials of statin therapy in patients with ASCVD represents the patient's age at study entry. Therefore, it is reasonable to consider continuation of high-intensity therapy in patients > 75 years of age with ASCVD if they are tolerating the statin and have a low risk of competing morbidities (S4.1-23, S4.1-26, S4.1-31). RCTs (S4.1-32, S4.1-33, S4.1-35, S4.1-36) have not shown an adverse effect of statin therapy on cognition.

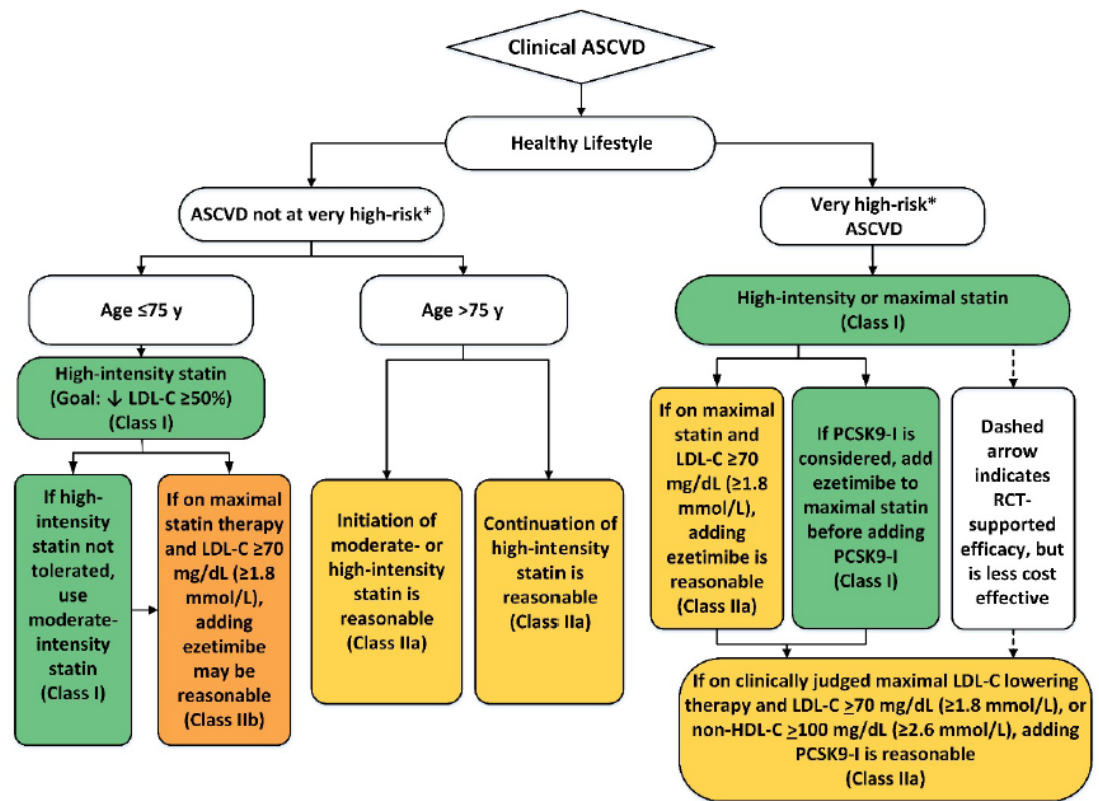
9. Although moderate-intensity statin therapy reduces ASCVD events, it is less effective than high-intensity therapy (S4.1-3). This difference presumably is due to differences in LDL-C-lowering potency. Hence, if ezetimibe were to be added to a moderate-intensity therapy to compensate for the difference in LDL-C-lowering ability between moderate- and high-intensity statins, the combination of moderate-intensity statin and ezetimibe could potentially produce a level of ASCVD risk reduction similar to that produced by high-intensity therapy alone. This hypothesis is supported by the finding that ezetimibe enhanced risk reduction when combined with moderate-intensity therapy in patients after ACS (S4.1-15). Thus, it may be reasonable to add ezetimibe to moderate-intensity therapy in patients with ASCVD for whom high-intensity therapy is indicated but cannot be used, provided their holds for any patient whose LDL-C level remains ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) on maximally tolerated statin therapy

10. The CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) trial (S4.1-38) (patients with ischemic HF and left ventricular ejection fraction $< 40\%$) and GISSI HF trial (Effects of n-3 PUFA and Rosuvastatin on Mortality-Morbidity of Patients With Symptomatic CHF) (S4.1-45) (patients with ischemic and nonischemic HF, 9.8% with left ventricular ejection fraction $> 40\%$) evaluated the efficacy and safety of initiation of 10 mg of rosuvastatin daily compared with placebo. Neither trial met its primary outcome. Rosuvastatin reduced the risk of total hospitalizations, hospitalizations for a cardiovascular cause, and hospitalizations for worsening HF in CORONA. A subsequent analysis accounting for repeat HF hospitalizations showed significant reduction in HF hospitalizations (S4.1-46). Post hoc analyses from CORONA showed that patients randomized to rosuvastatin with less advanced HF with reduced ejection fraction (lowest tertile of NT-proBNP) had a significant reduction in the primary outcome, but no benefit was seen among patients with more advanced HF (S4.1-47). The CORONA and GISSI studies were notable for high overall and cardiovascular mortality rates, with MI occurring in a small minority. A subsequent patient-level analysis (S4.1-37) that pooled data from both these trials and accounted for competing causes of death showed a significant 19% reduction in the risk of MI with rosuvastatin in patients with ischemic HF, although the ARR was small.

Recommendations for Statin Therapy Use in Patients With ASCVD		
Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 6, 7, 8 and in the Systematic Review Report .		
COR	LOE	Recommendations
I	A	1. In patients who are 75 years of age or younger with clinical ASCVD,* high-intensity statin therapy should be initiated or continued with the aim of achieving a 50% or greater reduction in LDL-C levels (S4.1-1–S4.1-5).
I	A	2. In patients with clinical ASCVD in whom high-intensity statin therapy is contraindicated or who experience statin-associated side effects, moderate-intensity statin therapy should be initiated or continued with the aim of achieving a 30% to 49% reduction in LDL-C levels (S4.1-3, S4.1-6–S4.1-13).
I	B-NR	3. In patients with clinical ASCVD who are judged to be very high risk and considered for PCSK9 inhibitor therapy, maximally tolerated LDL-C lowering therapy should include maximally tolerated statin therapy and ezetimibe (S4.1-14, S4.1-15).
IIa	A ^{SR}	4. In patients with clinical ASCVD who are judged to be very high risk and who are on maximally tolerated LDL-C lowering therapy with LDL-C 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) or higher or a non-HDL-C level of 100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L) or higher, it is reasonable to add a PCSK9 inhibitor following a clinician–patient discussion about the net benefit, safety, and cost (S4.1-15–S4.1-19).
IIa	B-R	5. In patients with clinical ASCVD who are on maximally tolerated statin therapy and are judged to be at very high risk and have an LDL-C level of 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) or higher, it is reasonable to add ezetimibe therapy (S4.1-14, S4.1-15).
Value Statement: Low Value (LOE: B-NR)		6. At mid-2018 list prices, PCSK9 inhibitors have a low cost value ($> \$150,000$ per QALY) compared to good cost value ($< \$50,000$ per QALY) (Section 7 provides a full discussion of the dynamic interaction of different prices and clinical benefit) (S4.1-20–S4.1-22).
IIa	B-R	7. In patients older than 75 years of age with clinical ASCVD, it is reasonable to initiate moderate- or high-intensity statin therapy after evaluation of the potential for ASCVD risk reduction, adverse effects, and drug–drug interactions, as well as patient frailty and patient preferences (S4.1-23–S4.1-31).
IIa	C-LD	8. In patients older than 75 years of age who are tolerating high-intensity statin therapy, it is reasonable to continue high-intensity statin therapy after evaluation of the potential for ASCVD risk reduction, adverse effects, and drug–drug interactions, as well as patient frailty and patient preferences (S4.1-3, S4.1-10, S4.1-23, S4.1-26, S4.1-31–S4.1-36).
IIb	B-R	9. In patients with clinical ASCVD who are receiving maximally tolerated statin therapy and whose LDL-C level remains 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) or higher, it may be reasonable to add ezetimibe (S4.1-15).
IIb	B-R	10. In patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction attributable to ischemic heart disease who have a reasonable life expectancy (3 to 5 years) and are not already on a statin because of ASCVD, clinicians may consider initiation of moderate-intensity statin therapy to reduce the occurrence of ASCVD events (S4.1-37).

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

Figure 1. Secondary Prevention in Patients With Clinical ASCVD



Colors correspond to Class of Recommendation in Table 2.

Clinical ASCVD consists of ACS, those with history of MI, stable or unstable angina or coronary other arterial revascularization, stroke, transient ischemic attack (TIA), or peripheral artery disease (PAD) including aortic aneurysm, all of atherosclerotic origin

Very high-risk includes a history of multiple major ASCVD events or 1 major ASCVD event and multiple high-risk conditions (Table 4).

ACS indicates acute coronary syndrome; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction; and PCSK9-I, PCSK9 inhibitor.

4.2. Severe Hypercholesterolemia (LDL-C ≥ 190 mg/dL [≥ 4.9 mmol/L])

Synopsis

Patients with severe hypercholesterolemia have a high lifetime risk, and decisions about statins in these patients do not require ASCVD risk scoring. These patients derive net ASCVD risk reduction benefit from interventions that increase expression of LDL receptors. The strongest data have been derived from statin RCTs, which have demonstrated greater risk reduction with statins than with placebo and greater reduction from higher-intensity statin therapy than with moderate-intensity statin therapy. Ezetimibe plus a moderate-intensity statin is associated with greater LDL-C reduction than is statin monotherapy in patients with heterozygous FH, and the combination reduces ASCVD risk more than moderate-intensity statin monotherapy in patients who have had a recent ACS. In selected patients with severe hypercholesterolemia whose LDL-C is inadequately controlled with drug therapy, LDL apheresis is an option. Referral to a lipid specialist may be indicated.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. Patients with primary severe hypercholesterolemia (LDL-C levels ≥ 190 mg/dL [≥ 4.9 mmol/L]) have a high-risk of ASCVD (S4.2-2, S4.2-4, S4.2-18) and premature and recurrent coronary events (S4.2-3). Although there have been no randomized, placebo-controlled trials of statin therapy done exclusively in subjects with LDL-C levels ≥ 190 mg/dL (≥ 4.9 mmol/L), a placebo-controlled primary prevention study performed in men with a mean baseline LDL-C level of 192 ± 17 mg/dL (4.9 ± 0.4 mmol/L) demonstrated a reduced incidence of MI and cardiovascular death in those receiving pravastatin 40 mg daily (S4.2-5). These findings were extended in a post hoc analysis of 2,560 exclusively primary-prevention subjects in that RCT and in a 20-year observational post-trial long-term follow-up study (S4.2-19). In addition, retrospective cohort studies have demonstrated that statin therapy reduces risk of incident MI (S4.2-6) and of CHD and all-cause death (S4.2-1) in patients with phenotypic or genetically confirmed FH. Because moderate- or high-intensity statins have been shown

to reduce ASCVD risk in both primary- and secondary-prevention trials and because high-intensity statins provide greater ASCVD risk reduction than moderate-intensity statins or placebo (S4.2-7), maximally tolerated statin therapy should be administered to patients with primary severe hypercholesterolemia.

2. A large placebo-controlled RCT examined the effect of simvastatin 80 mg daily, with or without ezetimibe 10 mg daily, on carotid intima-media thickness and plasma lipoproteins over 2 years. Mean LDL-C reduction was greater in the combined-therapy group, but there was no difference in carotid intima-media thickness between the 2 groups. The study was not powered to examine the risk of ASCVD events (S4.2-10). However, a very large placebo-controlled RCT examining ASCVD outcomes in post-ACS patients, performed over a period of 7 years, showed that the addition of ezetimibe 10 mg to simvastatin 40 mg daily resulted in greater ASCVD risk reduction than that produced by statin monotherapy (S4.2-8). Secondary-prevention patients with certain ASCVD risk indicators exhibit greater ASCVD risk reduction from ezetimibe therapy than do patients without these characteristics (S4.2-20). Patients with severe hypercholesterolemia who are adherent to statins, achieve <50% reduction in LDL-C levels with maximally tolerated statin therapy, and have an LDL-C level ≥ 100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L) are likely to derive additional ASCVD risk reduction from ezetimibe add-on therapy through additional LDL-C lowering (S4.2-9).

3. When administered to patients with severe hypercholesterolemia who are taking maximally tolerated statins with or without ezetimibe, bile acid sequestrants have demonstrated LDL-C-lowering efficacy (S4.2-11, S4.2-12). However, the clinical utility of bile acid sequestrants is limited by the absence of ASCVD outcomes data when used in combination with statins, as well as by the issues of twice-daily dosing, high pill burden, the absence of well-tolerated generic formulations, drug interactions, and the potential for triglyceride elevation. Nonetheless, in patients with very severe hypercholesterolemia, adding sequestrants to otherwise maximal cholesterol-lowering therapy in patients who are not eligible for a PCSK9 inhibitor may be considered.

4. PCSK9 inhibitors are promising drugs for treatment of FH (S4.2-9, S4.2-13–S4.2-15). Two placebo-controlled RCTs of the efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in patients with heterozygous FH who were ≥ 18 years of age and taking stable, maximally tolerated statin therapy demonstrated favorable safety profiles and an additional $\geq 50\%$ reduction in LDL-C (S4.2-10, S4.2-15). There are no currently available outcomes trials of PCSK9 inhibitors in patients with ASCVD heterozygous FH. In patients with LDL-C levels ≥ 190 mg/dL (≥ 4.9 mmol/L), advancing age is associated with progressively increasing ASCVD risk (S4.2-4), and age-related risk would likely apply to those with heterozygous FH because of their higher lifetime exposure to increased LDL-C concentration (S4.2-18). A long-term prospective cohort registry study of 2,404 patients with heterozygous FH (molecularly defined) taking contemporary statin with or without ezetimibe treatment regimens identified age >30 years, male sex, history of ASCVD, high blood pressure, increased waist circumference, active smoking, Lp(a) ≥ 50 mg/dL, and LDL-C levels ≥ 100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L) as independent predictors of incident ASCVD over a 5.5-year follow-up period (S4.2-14). Because other medical interventions that lower LDL-C levels via increased expression of LDL receptors reduce ASCVD risk (S4.2-9), the use of PCSK9 inhibitors in selected maximally treated patients with heterozygous FH with persistently elevated LDL-C levels may be considered after a clinician–patient discussion of the net benefits versus the cost of such therapy.

5. Regardless of whether a patient with LDL-C levels ≥ 190 mg/dL (≥ 4.9 mmol/L) is found to have a genetic mutation associated with FH, those with very high LDL-C values are most likely to achieve the greatest benefit from evidence-based LDL-C-lowering therapy. Consequently, patients who have a baseline LDL-C level ≥ 220 mg/dL (≥ 5.7 mmol/L) and an on-treatment LDL-C level ≥ 130 mg/dL (≥ 3.4 mmol/L) despite maximally tolerated statin and ezetimibe therapy may be considered for treatment with a PCSK9 inhibitor after a clinician–patient discussion of the net benefits versus the costs of such therapy.

6. The cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors for primary prevention among patients with LDL-C levels >190 mg/dL (≥ 4.9 mmol/L), or with FH, has not been evaluated extensively, and their clinical effectiveness in reducing ASCVD events in these patients has also not been established. The 2 published cost-effectiveness models for primary prevention (see Online Data Supplements 44 and 45 and Section 7.) report very different results, with one suggesting an incremental cost-effectiveness ratio of \$503,000 per QALY added, and the other reporting \$75,000 per QALY added. Because of the lack of consistent evidence, the use of PCSK9 inhibitors has uncertain value for the primary prevention of ASCVD in patients with severe hypercholesterolemia.

Recommendations for Primary Severe Hypercholesterolemia (LDL-C \geq190 mg/dL [\geq4.9 mmol/L])		
Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 9 and 10 .		
COR	LOE	Recommendations
I	B-R	1. In patients 20 to 75 years of age with an LDL-C level of 190 mg/dL (\geq4.9 mmol/L) or higher, maximally tolerated statin therapy is recommended (S4.2-1–S4.2-7).
IIa	B-R	2. In patients 20 to 75 years of age with an LDL-C level of 190 mg/dL (\geq4.9 mmol/L) or higher who achieve less than a 50% reduction in LDL-C while receiving maximally tolerated statin therapy and/or have an LDL-C level of 100 mg/dL (\geq2.6 mmol/L) or higher, ezetimibe therapy is reasonable (S4.2-8–S4.2-10).
IIb	B-R	3. In patients 20 to 75 years of age with a baseline LDL-C level \geq190 mg/dL (\geq4.9 mmol/L), who achieve less than a 50% reduction in LDL-C levels and have fasting triglycerides \leq300 mg/dL (\leq3.4 mmol/L), while taking maximally tolerated statin and ezetimibe therapy, the addition of a bile acid sequestrant may be considered (S4.2-11, S4.2-12).
IIb	B-R	4. In patients 30 to 75 years of age with heterozygous FH and with an LDL-C level of 100 mg/dL (\geq2.6 mmol/L) or higher while taking maximally tolerated statin and ezetimibe therapy, the addition of a PCSK9 inhibitor may be considered (S4.2-9, S4.2-13–S4.2-15).
IIb	C-LD	5. In patients 40 to 75 years of age with a baseline LDL-C level of 220 mg/dL (\geq5.7 mmol/L) or higher and who achieve an on-treatment LDL-C level of 130 mg/dL (\geq3.4 mmol/L) or higher while receiving maximally tolerated statin and ezetimibe therapy, the addition of a PCSK9 inhibitor may be considered (S4.2-13–S4.2-17).
Value Statement: Uncertain Value (B-NR)		6. Among patients with FH without evidence of clinical ASCVD taking maximally tolerated statin and ezetimibe therapy, PCSK9 inhibitors provide uncertain value at mid-2018 U.S. list prices.

4.4. Primary Prevention

Primary prevention of ASCVD over the life span requires attention to prevention or management of ASCVD risk factors beginning early in life (Figure 2). One major ASCVD risk factor is elevated serum cholesterol, usually identified clinically as measured LDL-C. Screening can be performed with fasting or nonfasting measurement of lipids. In children, adolescents (10 to 19 years of age), and young adults (20 to 39 years of age), priority should be given to estimation of lifetime risk and promotion of lifestyle risk reduction. Drug therapy is needed only in selected patients with moderately high LDL-C levels (\geq 160 mg/dL [\geq 4.1 mmol/L]) or patients with very high LDL-C levels (190 mg/dL [4.9 mmol/L]). Three major higher-risk categories are patients with severe hypercholesterolemia (LDL-C levels \geq 190 mg/dL [\geq 4.9 mmol/L]), adults with diabetes mellitus, and adults 40 to 75 years of age. Patients with severe hypercholesterolemia and adults 40 to 75 years of age with diabetes mellitus are candidates for immediate statin therapy without further risk assessment. Adults with diabetes mellitus should start with a moderate-intensity statin, and as they accrue multiple risk factors, a high-intensity statin may be indicated. In other adults 40 to 75 years of age, 10-year ASCVD risk should guide therapeutic considerations. The higher the estimated ASCVD risk, the more likely the patient is to benefit from evidence-based statin treatment. The risk discussion should also consider several “risk enhancers” that can be used to favor initiation or intensification of statin therapy. When risk is uncertain or if statin therapy is problematic, it can be helpful to measure CAC to refine risk assessment. A CAC score predicts ASCVD events in a graded fashion and is independent of other risk factors, such as age, sex, and ethnicity (S4.4-1). A CAC score equal to zero is useful for reclassifying patients to a lower-risk group, often allowing statin therapy to be withheld or postponed unless higher risk conditions are present. For patients $>$ 75 years of age, RCT evidence for statin therapy is not strong, so clinical assessment of risk status in a clinician–patient risk discussion is needed for deciding whether to continue or initiate statin treatment (S4.4-2–S4.4-21).

Primary Prevention Recommendations for Adults 40 to 75 Years of Age With LDL Levels 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L)		
Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplement 16 .		
COR	LOE	Recommendations
I	A	1. In adults at intermediate-risk, statin therapy reduces risk of ASCVD, and in the context of a risk discussion, if a decision is made for statin therapy, a moderate-intensity statin should be recommended (S4.4.2-1–S4.4.2-8).
I	A	2. In intermediate-risk patients, LDL-C levels should be reduced by 30% or more, and for optimal ASCVD risk reduction, especially in high-risk patients, levels should be reduced by 50% or more (S4.4.2-1, S4.4.2-4–S4.4.2-9).
I	B-NR	3. For the primary prevention of clinical ASCVD* in adults 40 to 75 years of age without diabetes mellitus and with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), the 10-year ASCVD risk of a first “hard” ASCVD event (fatal and nonfatal MI or stroke) should be estimated by using the race- and sex-specific PCE, and adults should be categorized as being at low risk (<5%), borderline risk (5% to <7.5%), intermediate-risk (≥7.5% to <20%), and high-risk (≥20%) (S4.4.2-10, S4.4.2-11).
I	B-NR	4. Clinicians and patients should engage in a risk discussion that considers risk factors, adherence to healthy lifestyle, the potential for ASCVD risk-reduction benefits, and the potential for adverse effects and drug–drug interactions, as well as patient preferences, for an individualized treatment decision (S4.4.2-12–S4.4.2-14).
Ila	B-R	5. In intermediate-risk adults, risk-enhancing factors favor initiation or intensification of statin therapy (S4.4.2-6, S4.4.2-15–S4.4.2-22).
Ila	B-NR	6. In intermediate-risk or selected borderline-risk adults, if the decision about statin use remains uncertain, it is reasonable to use a CAC score in the decision to withhold, postpone or initiate statin therapy (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-23).
Ila	B-NR	7. In intermediate-risk adults or selected borderline-risk adults in whom a CAC score is measured for the purpose of making a treatment decision, AND <ul style="list-style-type: none"> • If the coronary calcium score is zero, it is reasonable to withhold statin therapy and reassess in 5 to 10 years, as long as higher risk conditions are absent (diabetes mellitus, family history of premature CHD, cigarette smoking); • If CAC score is 1 to 99, it is reasonable to initiate statin therapy for patients ≥55 years of age; • If CAC score is 100 or higher or in the 75th percentile or higher, it is reasonable to initiate statin therapy (S4.4.2-17, S4.4.2-23).
Ilb	B-R	8. In intermediate-risk adults who would benefit from more aggressive LDL-C lowering and in whom high-intensity statins are advisable but not acceptable or tolerated, it may be reasonable to add a nonstatin drug (ezetimibe or bile acid sequestrant) to a moderate-intensity statin (S4.4.2-9).
Ilb	B-R	9. In patients at borderline risk, in risk discussion, the presence of risk-enhancing factors may justify initiation of moderate-intensity statin therapy (S4.4.2-17, S4.4.2-24).

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

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

Synopsis

Adults 40 to 75 years of age in primary prevention can be classified as borderline risk (10-year risk of ASCVD 5% to <7.5%), intermediate-risk (7.5% to <20%), and high-risk (20%). For intermediate-risk patients, moderate- to high-intensity statin therapy should be considered during risk discussion of treatment options. Additional considerations favoring use of statins in intermediate-risk patients include other independent risk conditions and, in selected individuals, risk-enhancing factors associated with greater ASCVD risk (Table 6). Although the variability of percent LDL-C lowering with high-intensity statin use is wide, its efficacy is proportional to the magnitude of the LDL-C reduction obtained (S4.4.2-18). Systematic reviews indicate that those with higher baseline ASCVD risk derive greater absolute benefit from higher percent LDL-C reduction with evidence-based therapy (S4.4.2-1, S4.4.2-7). Accordingly, if a statin is given, LDL-C levels should be reduced by $\geq 30\%$ and optimally by $\geq 50\%$. When there is uncertainty, consideration of risk-enhancing factors (including family history of premature ASCVD and CAC score), categorical risk factors, and selected biomarkers may inform the decision. CAC scoring is especially useful in older adults to improve specificity (S4.4.2-15). A CAC score of zero revises ASCVD risk downward and selects adults who show little benefit from starting a statin (S4.4.2-20).

Recommendation-Specific Supportive Text

1. Prior guidelines recommended moderate- or high-intensity statins as first-line LDL-C-lowering therapy in primary prevention of ASCVD after a risk discussion of treatment options. This was based on 3 large-scale exclusively primary-prevention RCTs that demonstrated that moderate-intensity statin therapy (S4.4.2-5, S4.4.2-25) and high-intensity statin therapy (S4.4.2-6) were associated with ASCVD risk reduction that outweighed the observable risks. Since those ACC/AHA 2013 guidelines, a large-scale RCT in a racially/ethnically diverse population confirmed statin benefit from a moderate-intensity dose of a statin as compared with placebo in intermediate-risk patients. That RCT enrolled men ≥ 55 years of age and women ≥ 65 years of age with at least 1 cardiovascular risk factor. In the placebo group, the 10-year risk of "hard" ASCVD was 8.7%, and the risk of the expanded ASCVD endpoint that included coronary revascularization was 10% (S4.4.2-8). After 5.6 years, those assigned to rosuvastatin 10 mg/d demonstrated significant ARR in both co-primary endpoints with an acceptable safety record. By comparison, after a median follow-up of 1.9 years, those assigned a high-intensity dose of rosuvastatin in the JUPITER RCT achieved greater LDL-C-lowering and greater reductions in ASCVD outcomes. This corroborates meta-analyses demonstrating increased net benefit of evidence-based LDL-C-lowering therapy in those at risk if greater reductions in LDL-C are attained (S4.4.2-1, S4.4.2-9).

2. If in the context of a risk discussion, maximal ASCVD risk reduction is desired, it is reasonable to use a high-intensity statin to lower LDL-C by $\geq 50\%$. This provides increased benefit, especially when 10-year ASCVD risk is $\geq 20\%$. JUPITER enrolled men ≥ 50 years of age and women 60 years of age with high-sensitivity C-reactive protein values 2.0 mg/L. Participants randomly assigned to 20 mg/d of rosuvastatin achieved median reductions in LDL-C of 50% and highly significant ASCVD risk reduction at 1.9 years (S4.4.2-6). The trial was stopped prematurely because of a highly significant reduction in cardiovascular death. However, wide individual variability in percent LDL-C reduction was noted. Importantly, the magnitude of the percent LDL-C reduction determined benefit (S4.4.2-18). The U.S. Preventive Services Task Force systematic review of statin therapy in primary prevention showed a reduced risk of all-cause and cardiovascular death and ASCVD events and noted greater absolute benefits in those at greater baseline risk (S4.4.2-4), consistent with other high-quality systematic reviews and meta-analyses (S4.4.2-1, S4.4.2-7, S4.4.2-24). This underscores the need for aggressive and safe risk reduction in the highest-risk groups and the need for follow-up LDL-C testing to determine adherence and adequacy of effect of the prescribed statin (S4.4.2-26).

3. In individuals 40 to 75 years of age, 10-year ASCVD risk assessment begins the clinician-patient risk discussion (S4.4.2-13, S4.4.2-26). Required information includes age, sex, and race/ethnicity; presence of diabetes mellitus or cigarette smoking and treated hypertension; and a current blood pressure level and fasting or nonfasting TC and HDL-C levels. The PCE include a stroke endpoint and race-specific coefficients. This identifies, for example, a black woman who with similar risk factors is at much higher risk than her white counterpart. The PCE were externally validated in a high-quality natural history study published shortly after the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines were presented (S4.4.2-11). These equations may underestimate risk in individuals of South Asian ancestry and other high-risk groups and may overestimate risk in selected lower-risk groups (S4.4.2-10). Unlike other risk estimators, the PCE use only fatal and nonfatal stroke and CHD as endpoints. Other risk estimators that include revascularization and additional cardiovascular endpoints provide risk estimates that cannot be compared directly with those given by the PCE. Finally, the potential for errors in estimating ASCVD risk at both ends of the risk curve (low risk and high-risk) as noted for individuals can be reviewed in the clinician-patient risk discussion (Table 6).

4. The present guidelines continue to emphasize the importance of a clinician-patient risk discussion (S4.4.2-12–S4.4.2-14, S4.4.2-27, S4.4.2-28). In those with a 10-year ASCVD risk of $\geq 7.5\%$, it is recommended that the discussion occur before a statin prescription is written (S4.4.2-26). This frank discussion, as recommended in the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines (S4.4.2-26), should consider whether ASCVD risk factors have been addressed, evaluate whether an optimal lifestyle has been implemented, and review the potential for statin benefit versus the potential for adverse effects and drug-drug interactions. Then, on the basis of individual characteristics and including an informed patient preference in shared decision-making, a risk decision about statin therapy can be made (Table 7). Clinicians should indicate that as ASCVD risk increases, so does benefit of evidence-based LDL-C-lowering therapy. They may wish to review the drug and safety sections of the present guideline and stay informed on safety information that is essential for a balanced discussion. Importantly, for those at intermediate-risk, especially those >55 years of age, risk-enhancing factors or CAC can be used to clarify risk if the risk decision is uncertain (S4.4.2-16). Risk-enhancing factors, such as family history of premature

ASCVD or an LDL-C of 160 to 189 mg/dL (4.1–4.8 mmol/L), identify individuals whose ASCVD risk may indicate risk of genetic hypercholesterolemia and hence who may benefit from a moderate- to high-intensity statin (S4.4.2-21) (Table 6).

5. In those with intermediate ASCVD risk, defined as an ASCVD risk of 7.5% to $\leq 20\%$, knowledge of risk-enhancing factors is useful in understanding patient characteristics that increase ASCVD risk both short and long-term (Table 6). As in the 2013 ACC/AHA guideline, an ASCVD score does not assign a statin; it begins the decision process, which includes consideration of risk-enhancing factors. For example, in an RCT (S4.4.2-9), a family history of premature ASCVD identified women ≥ 60 years of age with elevated high-sensitivity C-reactive protein but without ASCVD who benefitted from high-intensity statin therapy. Those with primary elevations of LDL-C ≥ 160 mg/dL (4.1 mmol/L) have elevated lifetime ASCVD risk and benefit from statin therapy (S4.4.2-21, S4.4.2-22, S4.4.2-25, S4.4.2-29, S4.4.2-30). Increased ASCVD risk (S4.4.2-2) is seen with metabolic syndrome (S4.4.2-20); inflammatory diseases, including psoriasis (S4.4.2-31) and RA; and HIV when treated with protease inhibitors (S4.4.2-32). In women, a history of pregnancy complicated by preeclampsia and premature menopause (age < 40 years) also enhances ASCVD risk (see Section 4.4.5.3.). If measured, ABI < 0.9 has been shown to reclassify risk by the 2013 Risk Assessment Guidelines (S4.4.2-33). The presence of risk-enhancing factors may affect the threshold for statin initiation or intensification (see sections 4.4.2, 4.4.4, and 4.5 sections). Finally, in selected individuals, biomarkers, if measured, may identify individuals with increased risk of ASCVD events. Lp(a) levels, especially in those with a family history of premature ASCVD, can increase risk (S4.4.2-16). However, no available RCT evidence supports Lp(a) levels as a target of therapy. Moderate primary elevations of triglycerides, non-HDL-C (TC minus HDL-C), and, if measured, apolipoprotein B (apoB) can improve selection of those at increased ASCVD risk (S4.4.2-22).

6. Evidence shows that a CAC score of zero can “down-risk” individuals who otherwise would qualify for a statin on the basis of their ASCVD 10-year risk. The ability to select those who would benefit greatly from statin therapy, as shown by RCTs in primary-prevention populations (S4.4.2-6, S4.4.2-8) and yet to withhold statin therapy in those least likely to benefit would improve specificity (S4.4.2-34). For example, a CAC score of zero in an analysis of pooled U.S. population-based studies accurately discriminated between lower and higher CHD risk in older adults (S4.4.2-19, S4.4.2-27). The BiImage Study in older adults (S4.4.2-15) and MESA (S4.4.2-17) showed improved detection of individuals not likely to benefit from statins when the CAC score was zero. Selected examples of candidates for CAC scoring who might benefit from knowing their CAC score is zero are listed in Table 8. Clinicians should not down-risk patients who are persistent cigarette smokers, have diabetes mellitus, or have a strong family history of ASCVD, as well as possibly those with chronic inflammatory conditions whose CAC of zero does not rule out risk from noncalcified plaque (S4.4.2-35).

7. In adults at intermediate-risk (predicted 10-year risk of 7.5% to $< 20\%$), substantial data indicate how CAC measurement can be effective in meaningfully reclassifying risk in a large proportion of individuals (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-36–S4.4.2-49). In such intermediate-risk adults, those with a CAC score ≥ 100 Agatston units or CAC ≥ 75 th percentile appear to have ASCVD event rates suggesting that statin therapy would be beneficial (S4.4.2-17, S4.4.2-23). Those with a CAC of zero appear to have 10-year event rates in a lower range that suggests statin therapy may be of limited value for these patients, with few exceptions including patients with diabetes mellitus, persistent smoking, and family history or premature ASCVD. Cigarette smoking remains a strong risk factor even in the presence of CAC score of zero (S4.4.2-50, S4.4.2-51). In asymptomatic diabetes mellitus, a CAC score of zero is associated with a favorable 5-year prognosis; but after 5 years, the risk of mortality increases significantly for diabetic individuals even in the presence of a baseline CAC score of zero (S4.4.2-52). In patients with a family history of ASCVD, CAC score of zero and may impart less short-term benefit from statin therapy; but considering a high lifetime risk, long-term benefit cannot be discounted (S4.4.2-53). The same holds for CAC score of zero and a high 10 year risk (e.g., $\geq 20\%$) (S4.4.2-34). For those with CAC scores of 1 to 99 Agatston units, 10-year ASCVD event rates are 3.8%, 6.5%, and 8.3% for age groups 45 to 54, 55 to 64, and 65 to 74 years (S4.4.2-23), suggesting that CAC scores in this range favor statin initiation only in adults > 55 years of age and indicating that risk reclassification is modest for individuals with CAC scores of 1 to 99. Therefore, for patients with CAC scores of 1 to 99, it is reasonable to repeat the risk discussion. If these patients remain untreated, repeat CAC measurement in 5 to 10 years may have some value in reassessing for CAC progression, but data are limited (S4.4.2-12, S4.4.2-13). A systematic review and meta-analysis suggests that knowledge that a patient’s CAC score is greater than zero is beneficial (S4.4.2-38). Selected examples of candidates for CAC scoring who might benefit from knowing that their CAC score is zero are listed in Table 8. There is an increased likelihood that lifestyle therapies and drug therapy will be started or continued with significant, albeit modest, changes in risk factor levels and predicted risk levels.

8. Clinicians may need to address reducing ASCVD risk in higher-risk primary-prevention patients who either do not wish to take a statin or cannot tolerate the recommended intensity of statin therapy. In such patients, it may be reasonable to use LDL-C-lowering drugs that have been proven safe and effective in RCTs, either as monotherapy or combined with a statin (S4.4.2-9). One alternative is a cholesterol absorption inhibitor. An RCT in adults ≥ 40 years of age with advanced CKD and without known CHD at baseline found that the addition of ezetimibe to a moderate-intensity statin lowered LDL-C 43 mg/dL (1.1 mmol/L) at 1 year. (S4.4.2-54). After a median 4.9 years, ezetimibe and simvastatin 40 mg per day resulted in a 17% proportional reduction in major atherosclerotic events compared with placebo (S4.4.2-2). Another alternative is a nonsystemic bile acid sequestrant. Bile acid sequestrants used as monotherapy reduced CHD endpoints in a large primary-prevention trial (S4.4.2-55). Bile acid sequestrants can bind other drugs, so other medications must be avoided for 1 hour before and at least 3 to 4 hours after administration. Adding psyllium can minimize constipation and can reduce the bile acid sequestrant dose (S4.4.2-56). These therapies should be considered in the context of a risk discussion that reviews potential for benefit along with tolerability and safety issues.

9. Benefit from statin therapy is seen in lower-risk individuals (S4.4.2-24).. Consideration of enhancing factors in selected younger individuals in this lower risk range, will improve the ability to detect younger patients who develop MI before age 50 years (S4.4.2-58, S4.4.2-59). Nonetheless, the challenge among those in a lower ASCVD risk category is to include those who would benefit yet avoid casting too wide a net, to minimize treating those who would derive little benefit from statin assignment. This risk group benefits greatly from a clinician–patient risk discussion. To arrive at a shared risk

decision, clinicians should assess the patient's priorities for health care, perceived ASCVD risk, and prior risk-reduction experiences and should use best practices to communicate numerical risk (S4.4.2-27). The presence of risk-enhancing factors provides useful information about short term ASCVD risk favoring initiation of statin therapy (Table 6) (S4.4.2-58). Although a CAC score can be useful in selected individuals, it will be positive less often in this lower-risk group than in those with higher levels of ASCVD risk and is not recommended routinely (S4.4.2-17).

4.4.4. Primary Prevention in Other Age Groups

4.4.4.1. Older Adults

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

Synopsis

Mounting risk factors and subclinical disease are endemic in the rapidly growing population of older adults. Data from RCT (S4.4.4.1-1–S4.4.4.1-4) and a related meta-analysis (S4.4.4.1-5) support primary prevention with statin therapy in older adults up to age 79 years, but some studies do not (S4.4.4.1-12). Nonetheless, data in older subsets (≥ 80 years of age) remain sparse (S4.4.4.1-6–S4.4.4.1-8). Furthermore, as adults grow older they are more susceptible to statin-related risks (S4.4.4.1-13–S4.4.4.1-15), including those that arise from altered pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as the impact of side effects on health issues such as multimorbidity, polypharmacy, frailty, and cognitive decline. In some patients, the aggregate risks associated with statins may exceed their likely benefits. Limited life spans may also undercut the minimum time for likely statin benefits, especially the 4 to 5 years associated with statins' stroke-reducing benefits (S4.4.4.1-15). Decisions to not initiate statins, or even to deprescribe them, are reasonable in older adults when aggregate risks outweigh potential for meaningful benefit (S4.4.4.1-9, S4.4.4.1-16–S4.4.4.1-18). A shared decision-making process between clinicians and patients that targets individualized decisions is warranted, with regular reassessments over time. CAC determination (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11) focuses statin therapy on those who benefit most. For older adults with CAC scores of zero, the likelihood of benefits from statin therapy does not outweigh the risks.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. An RCT enrolling 5,084 men and women 70 to 82 years of age showed no benefit from pravastatin 40 mg/d versus placebo in the primary-prevention subgroup (S4.4.4.1-12). Another RCT using pravastatin 40 mg per day versus usual care in older adults showed no statin benefit (S4.4.4.1-19) but there were important concerns about both adherence in those assigned to pravastatin and drop-in statin therapy in those assigned to usual care (S4.4.4.1-1, S4.4.4.1-2, S4.4.4.1-4). A recent meta-analysis (S4.4.4.1-3) combining data from JUPITER and HOPE-3 in those ≥ 70 years of age showed a statistically significant 26% RRR for nonfatal MI, nonfatal stroke, or cardiovascular death. A prospective cohort study (S4.4.4.1-5) comparing healthy older patients (age ≥ 70 years) who used statins with those who did not showed significantly lower risk of death but nonsignificant cardiovascular event reduction in the statin group. Other recent meta-analyses (S4.4.4.1-6–S4.4.4.1-8) support primary prevention for adults in their 70s. Thus, clinician–patient discussion of risk versus benefit remains particularly important with inconsistent support and few data for adults >80 years of age. Even a small increase in geriatric-specific adverse effects with statins could offset any cardiovascular benefit (S4.4.4.1-20). Statins may be indicated if, after a clinician–patient discussion, the potential for benefit is thought to outweigh the risks of adverse effects, drug–drug interactions, and cost.

2. A counterpoint to the rationale for statin therapy in primary prevention for adults of older ages is the compelling rationale to discontinue therapy in older adults with severe age-related management complexities. Customary risks associated with statins may be intensified by age (e.g., myalgias) (S4.4.4.1-9) and distinctive risks may also develop because of the broader age context (e.g., multimorbidity, polypharmacy, sarcopenia, falls, frailty, and cognitive decline) (S4.4.4.1-15), potentially confounding effective statin therapy. Aggregate risks increase with age and may become disproportionate to the extent that risks outweigh potential for meaningful benefit. Deprescribing statins becomes an important option to be considered (S4.4.4.1-18). Related studies are evolving, particularly in the palliative care domain. One randomized trial (S4.4.4.1-9) and several nonrandomized studies (albeit of relatively lower quality) show feasibility and utility of deprescribing in older adults with significant management complexity (S4.4.4.1-16, S4.4.4.1-17). Nonetheless, these studies also show that decisions about statins are not intuitive because many frailer or more complex patients may prefer to stay on statins precisely because they are at greatest cardiovascular risk (S4.4.4.1-16). Therefore, it is warranted that decisions about statin therapy be individualized and derived from clinician–patient discussions. Moreover, given the predictable fluctuations of health dynamics, such shared decisions should be reconsidered regularly.

3. Multiple studies indicate the utility of CAC measurement in identifying the absence of atherosclerotic pathophysiology in older adults (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11). Moreover, with reduced costs, the long-term consequences of using low-dose computed tomography for CAC screening are much less concerning for older patients. If CAC score is zero, the patient may be reclassified to a lower-risk status to avoid statin therapy (S4.4.4.1-11). The BiImage study also indicated that scanning for carotid plaque did not down-classify as many individuals as did a CAC score of zero but still improved specificity of statin assignment (S4.4.4.1-11). Limiting statin therapy to those with CAC scores greater than zero, combined with clinical judgment and patient preference, could provide a valuable awareness with which to inform shared decision-making.

Primary Prevention Recommendations for Adults 40 to 75 Years of Age With LDL Levels 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L)		
Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplement 16 .		
COR	LOE	Recommendations
I	A	1. In adults at intermediate-risk, statin therapy reduces risk of ASCVD, and in the context of a risk discussion, if a decision is made for statin therapy, a moderate-intensity statin should be recommended (S4.4.2-1–S4.4.2-8).
I	A	2. In intermediate-risk patients, LDL-C levels should be reduced by 30% or more, and for optimal ASCVD risk reduction, especially in high-risk patients, levels should be reduced by 50% or more (S4.4.2-1, S4.4.2-4–S4.4.2-9).
I	B-NR	3. For the primary prevention of clinical ASCVD* in adults 40 to 75 years of age without diabetes mellitus and with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), the 10-year ASCVD risk of a first “hard” ASCVD event (fatal and nonfatal MI or stroke) should be estimated by using the race- and sex-specific PCE, and adults should be categorized as being at low risk (<5%), borderline risk (5% to <7.5%), intermediate-risk (≥7.5% to <20%), and high-risk (≥20%) (S4.4.2-10, S4.4.2-11).
I	B-NR	4. Clinicians and patients should engage in a risk discussion that considers risk factors, adherence to healthy lifestyle, the potential for ASCVD risk-reduction benefits, and the potential for adverse effects and drug–drug interactions, as well as patient preferences, for an individualized treatment decision (S4.4.2-12–S4.4.2-14).
Ia	B-R	5. In intermediate-risk adults, risk-enhancing factors favor initiation or intensification of statin therapy (S4.4.2-6, S4.4.2-15–S4.4.2-22).
Ia	B-NR	6. In intermediate-risk or selected borderline-risk adults, if the decision about statin use remains uncertain, it is reasonable to use a CAC score in the decision to withhold, postpone or initiate statin therapy (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-23).
Ia	B-NR	7. In intermediate-risk adults or selected borderline-risk adults in whom a CAC score is measured for the purpose of making a treatment decision, AND <ul style="list-style-type: none"> • If the coronary calcium score is zero, it is reasonable to withhold statin therapy and reassess in 5 to 10 years, as long as higher risk conditions are absent (diabetes mellitus, family history of premature CHD, cigarette smoking); • If CAC score is 1 to 99, it is reasonable to initiate statin therapy for patients ≥55 years of age; • If CAC score is 100 or higher or in the 75th percentile or higher, it is reasonable to initiate statin therapy (S4.4.2-17, S4.4.2-23).
Ib	B-R	8. In intermediate-risk adults who would benefit from more aggressive LDL-C lowering and in whom high-intensity statins are advisable but not acceptable or tolerated, it may be reasonable to add a nonstatin drug (ezetimibe or bile acid sequestrant) to a moderate-intensity statin (S4.4.2-9).
Ib	B-R	9. In patients at borderline risk, in risk discussion, the presence of risk-enhancing factors may justify initiation of moderate-intensity statin therapy (S4.4.2-17, S4.4.2-24).

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

4.4.4.2. Young Adults (20 to 39 Years of Age)

Much of atherosclerosis begins in young adulthood (S4.4.4.2-1). Progression of atherosclerosis thereafter becomes clinically manifest as ASCVD in middle age or later years. Thus, prevention of clinical ASCVD optimally begins early in life. In children or adolescents, atherosclerosis may begin to appear in those with hypercholesterolemia; in this age range, more aggressive cholesterol-lowering may be indicated. Development of atherosclerosis in young adults most commonly is multifactorial and occurs most rapidly in individuals with multiple risk factors (e.g., hypercholesterolemia, hypertension, cigarette smoking, diabetes mellitus, and obesity) (S4.4.4.2-2).

As discussed in these guidelines (Section 4.2.) FH often goes undiagnosed. Young adults with primary elevations of LDL-C ≥ 190 mg/dl have a long-term ASCVD burden (S4.4.4.2-3), and statin therapy is recommended. In adults with hypercholesterolemia, cascade screening often identifies other family members with elevated LDL-C (Section 4.2.).

However even moderate hypercholesterolemia can accelerate development of atherosclerosis (S4.4.4.2-4). Secondary causes of elevated cholesterol (hypothyroidism (TSH), obstructive liver disease (liver panel), renal disease and nephrosis (creatinine and urine analysis) as well as dietary and medication history should be addressed appropriately (S4.4.4.2-5). Elevations of LDL-C persisting after excluding secondary causes suggests genetic forms of hypercholesterolemia. Young adults who experience prolonged exposure to hyperlipidemia prior to age 55 are shown to have significantly increased risk of coronary heart disease (S4.4.4.2-6). Intensive lifestyle change has the potential to reduce the hyperlipidemia and associated ASCVD risk factor burden.

A smaller group, but even at higher risk, are young adults with persistent, moderate hypercholesterolemia (LDL-C 160-189 mg/dL), especially when risk-enhancing factors, such as a family history of premature ASCVD, are present. Since there is increased probability of genetic FH in this LDL-C range, clinical judgment would suggest that these high risk young adults will benefit from long-term statin therapy (S4.4.4.2-7) (Section 4.2.). Indeed, it has been shown that those with higher LDL-C can gain as much or more benefit from cholesterol reduction as do those with lower pretreatment LDL-C but at higher risk (S4.4.4.2-8, S4.4.4.2-9).

In young adults without phenotypically severe hypercholesterolemia, risk assessment should begin by estimation of lifetime risk (S4.4.4.2-10). The pooled cohort equations (PCE) can be used to estimate lifetime risk starting at age 21 years (see Section 4.4.2.). This information can inform a focused risk discussion designed to improve high-risk lifestyle behaviors including tobacco use, sedentary lifestyle and/or poor diet (S4.4.4.2-11, S4.4.4.2-12). When young adults with hypercholesterolemia or multiple risk factors are identified, lifestyle intervention is indicated. To date, no long-term RCTs with cholesterol-lowering drugs have been carried out in those 20 to 39 years age. However, a primary prevention RCT in those younger individuals at low to moderate short-term risk, but at high lifetime risk has been proposed (S4.4.4.2-13).

One approach to identifying young adults who could benefit from statins or drug combination would be to detect significant coronary atherosclerosis with coronary artery calcium (CAC) scores. Its use for this purpose has been suggested (S4.4.4.2-14). But again, absence of RCT data precludes guideline recommendations at this time.

4.5.2. Hypertriglyceridemia

Synopsis

Two categories of elevated triglycerides consist of moderate hypertriglyceridemia (fasting or nonfasting triglycerides 150-499 mg/dL [1.6-5.6 mmol/L]) and severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.6 mmol/L]). In the former, excess triglycerides are carried in VLDL. In the latter, most patients

Recommendation-Specific Supportive Text

1. In patients with moderate hypertriglyceridemia, it is reasonable to reduce both atherogenic VLDL and associated risk factors by nonpharmacological means where possible. This can best be achieved by identification and treatment of the multiple underlying causes of elevated triglycerides (e.g., lifestyle causes, secondary disorders, and triglyceride-raising drugs) (S4.5.2-1). Triglyceride-raising drugs include oral estrogens, tamoxifen, raloxifene, retinoids, immunosuppressive drugs (cyclosporine, sirolimus, tacrolimus), beta blockers, interferon, atypical antipsychotic drugs, protease inhibitors, thiazide diuretics, glucocorticoids, rosiglitazone, bile acid sequestrants, L-asparaginase, and cyclophosphamide.

2. Most patients with severe hypertriglyceridemia have multiple ASCVD risk factors and are at enhanced risk of developing atherosclerotic disease (S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-9). This risk is conveyed by atherogenic VLDL plus other factors, such as obesity, metabolic syndrome, and hyperglycemia. Although chylomicronemia per se may not be atherogenic, in most patients it associates with other atherogenic factors (S4.5.2-10–S4.5.2-13). For this reason, initiation of statin therapy is reasonable. We stress that statins alone cannot prevent increasing levels of triglycerides in the face of secondary causes (see Recommendation 1) from triggering acute hypertriglyceridemic pancreatitis. Indeed, in the pregnant woman with severe hypertriglyceridemia, statins are not part of the treatment regimen because they are not recommended at the present time in pregnancy. (See Section 5., “Statin Safety and Statin-Associated Side Effects.”)

3. Epidemiological studies show that patients with moderate hypertriglyceridemia generally are at increased risk of ASCVD (S4.5.2-2–S4.5.2-4). Few studies that primarily recruited patients with hypertriglyceridemia have been carried out with triglyceride-lowering drugs. Statin therapy reduces VLDL similarly to fibrates (S4.5.2-5), and statin trials include hypertriglyceridemic patients. Indeed, there is evidence to show that VLDL excess increases the patient's ASCVD risk and hence benefit from statin therapy (S4.5.2-6). Therefore, if an adult patient with moderate hypertriglyceridemia has poorly

controlled major risk factors for ASCVD and a 10-year risk of ASCVD $\geq 7.5\%$ by the PCE, it is reasonable to either initiate or intensify statin therapy. (See Section 4.4.2., "Primary Prevention in Adults 40 to 75 Years of Age.")

4. Most patients with triglycerides ≥ 500 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L) have elevations of both VLDL and chylomicrons. Elevations of chylomicrons typically are present when triglycerides are ≥ 500 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L), and chylomicronemia may cause acute pancreatitis. The higher the triglyceride level, the greater is the risk (S4.5.2-7). Patients with triglycerides in the 500- to 999-mg/dL (5.6- to 11.2- mmol/L) range are at risk of developing unrecognized marked increases in triglycerides, leading to pancreatitis. Most cases of severe hypertriglyceridemia have a genetic component, but secondary factors may contribute (S4.5.2-9, S4.5.2-14). To prevent acute pancreatitis, it is reasonable to reduce triglycerides whenever levels exceed 500 mg/dL (5.6 mmol/L). This reduction can be achieved by addressing and eliminating the underlying factors as described in Recommendation 1, implementing a very low-fat diet (S4.5.2-9), and adding fibrates or omega-3 fatty acids for patients with persistently elevated severe hypertriglyceridemia (S4.5.2-15). These are the most reliable pharmacological therapies to reduce triglycerides to a safer level. If a fibrate is necessary in a patient being treated with a statin, it is safer to use fenofibrate than gemfibrozil because of lower risk of severe myopathy (S4.5.2-16). Severe or life-threatening hypertriglyceridemia during pregnancy is best managed in consultation with a lipid specialist (S4.5.2-17).

Recommendations for Hypertriglyceridemia		
Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 31 and 32 .		
COR	LOE	Recommendations
I	B-NR	1. In adults 20 years of age or older with moderate hypertriglyceridemia (fasting or nonfasting triglycerides 175 to 499 mg/dL [1.9 to 5.6 mmol/L]), clinicians should address and treat lifestyle factors (obesity and metabolic syndrome), secondary factors (diabetes mellitus, chronic liver or kidney disease and/or nephrotic syndrome, hypothyroidism), and medications that increase triglycerides (S4.5.2-1).
IIa	B-R	2. In adults 40 to 75 years of age with moderate or severe hypertriglyceridemia and ASCVD risk of 7.5% or higher, it is reasonable to reevaluate ASCVD risk after lifestyle and secondary factors are addressed and to consider a persistently elevated triglyceride level as a factor favoring initiation or intensification of statin therapy (see Section 4.4.2.) (S4.5.2-2–S4.5.2-6).
IIa	B-R	3. In adults 40 to 75 years of age with severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.6 mmol/L]) and ASCVD risk of 7.5% or higher, it is reasonable to address reversible causes of high triglyceride and to initiate statin therapy (S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-7, S4.5.2-8).
IIa	B-NR	4. In adults with severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.7 mmol/L]), and especially fasting triglycerides ≥ 1000 mg/dL (11.3 mmol/L)), it is reasonable to identify and address other causes of hypertriglyceridemia), and if triglycerides are persistently elevated or increasing, to further reduce triglycerides by implementation of a very low-fat diet, avoidance of refined carbohydrates and alcohol, consumption of omega-3 fatty acids, and, if necessary to prevent acute pancreatitis, fibrate therapy (S4.5.2-7, S4.5.2-9).

Referenzen aus Leitlinien

**Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
2019 [8].**

*Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019
[Hinweis: Die LL bezieht sich auf das AWG Chronische KHK; jedoch gibt es in Kapitel 7.22
Empfehlungen zu Strategien der Lipidsenkung]*

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für prävalente Erkrankungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligter Disziplinen, Organisationen und Patienten eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementssystemen sowie bei Verträgen zur Integrierten Versorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient durch qualitativ hochwertige Patienteninformationen und Entscheidungshilfen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (Diese Leitlinie wurde am 11. April 2019 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis Ende April 2024 gültig).

Recherche/Suchzeitraum:

- Strategien der Lipidsenkung: Strategie der festen Dosis (Empfehlung 7-13) und der Zielwertstrategie (Empfehlung 7-14): Expertenkonsens ohne strukturierte oder systematische Recherche
- Strategien der Lipidsenkung: Ezetimib (Empfehlung 7-15) und PCSK-9-Inhibitoren (Empfehlung 7-16): systematische Suche in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank (Suche 23.07.2017).

LoE

- Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [9], an der Vorgehensweise nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [11,12]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrundeliegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivität

tätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [4].

GoR

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [8]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑
O	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓

7.2.1 Statine

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-10 Allen Patienten mit KHK soll unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit dauerhaft ein Statin als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.	↑↑
7-11 Bei Nebenwirkungen unter Statinen soll durch Reduzierung der Dosis oder Um- setzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung ver- sucht werden.	↑↑
7-12 Bei Auftreten einer Herzinsuffizienz sollte bei Patienten mit KHK eine Statin- Behandlung fortgeführt werden, vor allem in zeitlicher Nähe zu akuten koronaren Ereignissen.	↑

7.2.2 Strategien der Lipidsenkung

Zur Lipidsenkung stehen zwei verschiedene Strategien zur Verfügung. Trotz der hier aufgeführten Unterschiede der Umsetzung der Statintherapie besteht vollständige Übereinstimmung, dass alle Patienten mit KHK von einer Statintherapie profitieren und entsprechend behandelt werden sollen.



Strategie der Festen Dosis Empfohlen von DEGAM und ACC/AHA 2013	Zielwertstrategie Empfohlen von DGIM, DGK, DGPR, DGRW und ESC/EAS
<p>Nach Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos wird dem Patienten eine feste Statindosis angeboten. Weitere Lipidbestimmungen oder Adjustierungen entfallen. Bei Patienten mit KHK ist in der Regel eine feste Hochdosisgabe sinnvoll.</p> <p>Andere Lipidsenker sind nur bei teilweiser oder vollständiger Statin-Unverträglichkeit zu erwägen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In fast allen Lipidstudien wurden feste Dosen gegeben, damit verlässliche Evidenzgrundlage. • Orientiert sich an in Studien nachgewiesener Risikoreduktion. • Als klinische Strategie einfach, praktikabel und mit geringem Aufwand verbunden. • Unzureichend evaluierte Maßnahmen (Medikamente) werden vermieden. 	<p>Alle Patienten mit KHK haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, welches umso stärker vermindert wird, je ausgeprägter die Cholesterinsenkung ausfällt. Das LDL-Cholesterin soll auf < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) gesenkt werden bzw. um > 50% gesenkt werden, falls der LDL-Cholesterin-Ausgangswert im Bereich 70-135 mg/dL (1,8-3,5 mmol/L) liegt.</p> <p>Bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung oder Unverträglichkeiten sollte als Konsequenz individuell eine modifizierte Statindosis, der Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen überlegt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine fixe Statindosis bewirkt individuell stark unterschiedliche LDL-Cholesterinsenkungen. • Die Zielwertstrategie ist eine individualisierte Vorgehensweise. • Die Zielwertstrategie steigert Arzt-Patienten-Kontakt und Adhärenz.

Empfehlungen/Statements (DEGAM und ACC/AHA 2013)	Empfehlungsgrad
7-13 Allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollte eine feste Hochdosis-Statintherapie empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen.	

Die Zielwert-Strategie (empfohlen von DGIM, DGK, DGPR, DGRW und ESC/EAS)

Empfehlungen/Statements (DGIM, DGK, DGPR, DGRW und ESC/EAS)	Empfehlungsgrad
7-14 Bei Patienten mit einer chronischen KHK soll der LDL-Cholesterinspiegel auf den Zielwert < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) gesenkt werden oder – wenn der LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl (1,8 und 3,5 mmol/l) liegt – eine mindestens 50%ige Reduktion erzielt werden.	

7.2.3 Ezetimib

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-15 Ezetimib kann Patienten mit KHK angeboten werden, wenn keine Hochdosis-Statintherapie toleriert wird (Strategie der festen Dosis) bzw. wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der maximal verträglichen Statindosis bei > 70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l liegt (Zielwertstrategie).	

7.2.4 PCSK9-Inhibitoren

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-16 Patienten mit KHK können PCSK9-Inhibitoren angeboten werden, wenn keine Hochdosis-Statintherapie toleriert wird (Strategie der festen Dosis) bzw. wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der Kombinationstherapie aus maximal verträglicher Statindosis und Ezetimib bei > 140 mg/dl bzw. 3,6 mmol/l liegt (Zielwertstrategie).	↔
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Sondervotum der AkdÄ PCSK9-Inhibitoren sollten nicht routinemäßig bei Patienten mit KHK eingesetzt werden, es sei denn, der Einsatz der PCSK9-Inhibitoren erfolgt zur Vermeidung einer Lipid-Apherese (entsprechend AM-RiLi [274–276]).	↓

Begründung der AkdÄ für das Sondervotum zur Empfehlung 7-16

Nach Einschätzung der AkdÄ ist der klinische Stellenwert der PCSK9-Inhibitoren derzeit nicht abschließend zu bewerten, da die Effekte der PCSK9-Inhibitoren auf die kardiovaskuläre Morbidität regional inkonsistent und quantitativ gering ausgeprägt sind. In der FOURIER-Studie fand sich bei chronischer KHK ein signifikanter Einfluss der Region auf die Ergebnisse für Evolocumab gegenüber Placebo (Interaktionstests): In der stratifizierten Subgruppe europäischer Patienten (66%) war kein Einfluss auf nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse nachzuweisen; die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität war numerisch sogar höher als unter Placebo (23% bzw. 17%). Auch im Gesamtkollektiv blieben die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität unbeeinflusst (HR 1,05 bzw. 1,04). In der ODYSSEY-Studie fand sich bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom unter Alirocumab gegenüber Placebo eine nur geringe Reduktion eines Kombinationsendpunkts aus koronarem Tod, Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall und instabiler Angina pectoris, die zur Krankenhausaufnahme führt, um 1,6% in 2,8 Jahren. Ein Einfluss auf die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität war statistisch nicht zu sichern (numerisch -0,4% bzw. -0,6%). Die Ergebnisse für Alirocumab waren abhängig vom Ausgangs-LDL: Bei den Patienten mit einem LDL <100 mg/dl zu Beginn hatte Alirocumab auch auf nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse keinen signifikanten Effekt.

NICE, 2008 [26]

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline 71

Last updated: October 2019

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und informale Konsensusprozesse - eigene Checklisten – externes und internes Konsultationsverfahren
- Update: Zuletzt im Dezember 2017; ein Addendum existiert bereits in Form einer Konsultationsfassung
- November 2017: The evidence on case finding, diagnosis and statin monotherapy was reviewed. Some new recommendations were added and some recommendations were updated.
- Nicotinic acid has been removed from the recommendations.
- A new recommendation cross-referring to the technology appraisal guidance on alirocumab and evolocumab has been added to section 1.3.1.
- July 2016: Recommendations 1.3.1.4–1.3.1.9 have been replaced and are adapted from Ezetimibe for treating primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia (NICE technology appraisal 385). TA385 has replaced TA132, the original source for these recommendations. They have been changed to remove reference to non-familial hypercholesterolaemia, which TA385 also covers.
- Minor changes since publication
- December 2017: The definition of high-intensity statin was amended.
- Update: October 2019 → Recommendation 1.1.1 amended to be clearer about when to suspect familial hypercholesterolaemia.
- Update: November 2017: The evidence on case finding, diagnosis and statin monotherapy was reviewed. Some new recommendations were added and some recommendations were updated.
- Nicotinic acid has been removed from the recommendations.

Recherche/Suchzeitraum:

Suchzeitraum der ersten LL-Version: bis Ende 2007

LoE

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen nicht direkt mit Literaturstellen verknüpft

Empfehlungen

1.3.1 Drug treatment

Adults

1.3.1.1 When offering lipid-modifying drug therapy to adults with FH, healthcare professionals should inform the person that this treatment should be lifelong. [2008].

1.3.1.2 Offer a high-intensity statin with the lowest acquisition cost as the initial treatment for all adults with FH and aim for at least a 50% reduction in LDL-C concentration from the baseline measurement. [2017]

1.3.1.3 The dose of statin should be increased to the maximum licensed or tolerated dose to achieve a recommended reduction in LDL-C concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL-C concentration before treatment). [2008]

1.3.1.4 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary heterozygous-familial hypercholesterolaemia in adults in whom initial statin therapy is contraindicated^[2]. [2016]

1.3.1.5 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary heterozygous-familial hypercholesterolaemia in adults who cannot tolerate statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.9)^[2]. [2016]

1.3.1.6 Ezetimibe, co-administered with initial statin therapy, is recommended as an option for treating primary (heterozygous-familial) hypercholesterolaemia in adults who have started statin therapy when^[2]:

- serum total or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in recommendation 1.3.1.8) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.9) and
- a change from initial statin therapy to an alternative statin is being considered. [2016]

1.3.1.7 When prescribing ezetimibe co-administered with a statin, ezetimibe should be prescribed on the basis of lowest acquisition cost^[2]. [2016]

1.3.1.8 For the purposes of this guidance, appropriate control of cholesterol concentrations should be based on individualised risk assessment according to national guidance on managing cardiovascular disease in the relevant populations^[2]. [2016]

1.3.1.9 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy is defined as the presence of clinically significant adverse effects that represent an unacceptable risk to the patient or that may reduce compliance with therapy^[2]. [2016]

1.3.1.10 Prescribing of drug therapy for adults with homozygous FH should be undertaken within a specialist centre. [2008]

1.3.1.11 Healthcare professionals should offer adults with FH a referral to a specialist with expertise in FH if treatment with the maximum tolerated dose of a highintensity statin and ezetimibe does not achieve a recommended reduction in LDL-C

concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL-C concentration before treatment). [2008]

1.3.1.12 Healthcare professionals should offer adults with FH a referral to a specialist with expertise in FH for consideration for further treatment if they are assessed to be at very high risk of a coronary event, that is, if they have any of the following.

- Established coronary heart disease.
- A family history of premature coronary heart disease.
- Two or more other cardiovascular risk factors (for example, they are male, they smoke, or they have hypertension or diabetes). [2008]

1.3.1.13 For recommendations on managing primary heterozygous familial hypercholesterolaemia in people whose LDL-C levels are not adequately controlled despite maximal tolerated lipid-lowering therapy, see the NICE technology appraisal guidance on alirocumab and evolocumab. [2017]

1.3.1.14 Adults with FH with intolerance or contraindications to statins or ezetimibe should be offered a referral to a specialist with expertise in FH for consideration for treatment with either a bile acid sequestrant (resin) or a fibrate to reduce their LDL-C concentration. [2008, amended 2017]

1.3.1.15 The decision to offer treatment with a bile acid sequestrant (resin) or a fibrate in addition to initial statin therapy should be taken by a specialist with expertise in FH. [2008, amended 2017]

1.3.1.16 Healthcare professionals should exercise caution when adding a fibrate to a statin because of the risk of muscle-related side effects (including rhabdomyolysis). Gemfibrozil and statins should not be used together. [2008, amended 2017]

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 1.1.8 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. [2008]

1.3.3.2 In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with heterozygous FH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry. [2008]

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

1.3.3.4 Routine monitoring of the person's iron status should be carried out and iron supplementation initiated as required for people with FH who are receiving treatment with LDL apheresis. [2008]

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

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

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

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

SIGN, 2017 [29].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Separater Abschnitt zur familiären Hypercholesterolaemia und gemischten Dyslipidämie

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie folgt AGREE II Standard
- Update der SIGN 97: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: Leitlinie vom Februar 2007 (soweit neue Evidenz verfügbar)
- Systematische Literaturrecherche
- Quality of Evidence mittels GRADE
- Evidence to Decision (EtD) tool zur Generierung von Empfehlungen
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz

Recherche/Suchzeitraum:

- Update der Evidenz mit Suche von 2009-2015 in CENTRAL, National Institute for Health Research - Health Technology Assessment (NIHR-HTA), Medline, Medline In-Process, Embase, Cinahl, PsycINFO und Cochrane Library
- Zusätzlich Evidenz konnte von den Entwicklungsgruppe eingebracht werden

LoE

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

GoR

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

Lipid Lowering

STATIN THERAPY FOR INDIVIDUALS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE

Individual RCTs have established that primary prevention with statins reduces major clinical end points. A meta-analysis of 18 trials, including almost 57,000 individuals, demonstrated the magnitude of the clinical effectiveness of this therapy, mostly in those identified as being at relatively high risk of coronary events due to existing risk factors.²¹⁶ **(1++)**

In individual patient data meta-analysis of 70,025 statin trial participants, first major vascular events were reduced by 25% per 1 mmol/l lower LDL cholesterol, similar to that achieved in those with pre-existing CHD (21% reduction per 1 mmol/l lower LDL cholesterol).²⁵ **(1++)**

- R | Adults who are assessed as being at high cardiovascular risk, but with no established CVD, should be offered treatment with atorvastatin 20 mg/day following an informed discussion of risks and benefits between the individual and their responsible clinician. In those already taking an alternative regimen due to reported intolerance with atorvastatin, there is no need to change their current regimen.

STATIN THERAPY FOR INDIVIDUALS WITH ESTABLISHED CARDIOVASCULAR DISEASE

Individuals with established CVD are at higher risk of future cardiovascular events than those without previous vascular disease. A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials of statin therapy showed an annual rate of major vascular events of 1.8% in untreated individuals without previous CVD compared with 5.6% in individuals with established CHD. While CVD event rates are now lower due to secular declines this demonstrates that individuals with CVD are likely to be at significantly higher risk than most individuals without CVD who are estimated to be eligible for preventive treatment by means of formal risk calculation.²⁵ (1++)

- R | All patients with established atherosclerotic cardiovascular disease should be offered intensive statin therapy with atorvastatin 80 mg/day following an informed discussion of risks and benefits between the individual and responsible clinician.
- ✓ | Consider a lower dose of atorvastatin in patients at increased risk of adverse effects or drug-drug interactions.

EZETIMIBE

The IMPROVE-IT trial investigated the effect of adding 10 mg daily ezetimibe to 40 mg daily simvastatin in 18,144 patients following recent ACS with a baseline LDL cholesterol 1.3–2.6 mmol/l on lipid-lowering therapy, or 1.3–3.2 mmol/l without therapy.²¹² During the trial, LDL cholesterol was 0.4 mmol/l lower on ezetimibe plus simvastatin than simvastatin monotherapy. Over a median of six years, the primary end point (composite of cardiovascular death, non-fatal MI, unstable angina requiring rehospitalisation, coronary revascularisation, or non-fatal stroke) was reduced by 6.4% with an HR of 0.94 (95% CI 0.89 to 0.99, p=0.016). No notable side effects occurred. (1++)

- R | Ezetimibe and bile acid sequestrant therapy should only be considered for primary prevention in patients at elevated CVD risk in whom statin therapy is contraindicated, and in patients with familial hypercholesterolaemia.
- R | Ezetimibe and bile acid sequestrant therapy should be considered for secondary prevention in combination with maximum tolerated statin therapy if LDL cholesterol is considered to be inadequately controlled.

Fibrates

Fibrates are primarily used for lowering triglycerides. Their LDL-cholesterol lowering effects are generally in the range of 10% or less in persons with primary hypercholesterolemia. Trials of fibrate therapy were mostly undertaken in the era prior to routine statin treatment.

R Fibrates are not routinely recommended for primary or secondary prevention of cardiovascular disease.

- ✓ Individuals with:
- CVD or who are at high cardiovascular risk, and
 - marked hypertriglyceridaemia, and
 - low HDL cholesterol level
- should be considered for treatment with a fibrate.

Nicotinic Acid

Nicotinic acid, or niacin, is a powerful HDL-cholesterol-raising agent.²⁶³ Two forms of niacin are available, crystalline immediate release which is taken three times daily and modified (extended) release taken once daily. Elevations of 15–35% in HDL cholesterol are reported following dosing with 1–3 g of the drug in its crystalline form, and are usually accompanied by a drop of 20–30% in LDL cholesterol and of 35–50% in triglyceride.²⁶⁴ An RCT that compared the efficacy and safety of treatment with 1.5 g/day of immediate-release (IR) with modified-release (MR) niacin found similar effects on lipids for both preparations.²⁶⁵ **(1+, 4)**

R Nicotinic acid is not recommended for cardiovascular risk reduction in any group.

PCSK9 Inhibitors

A meta-analysis of 25 short-term studies reported that monthly evolocumab (420 mg) significantly reduced LDL cholesterol by -54.6% compared with placebo (95% CI -58.7 to 50.5%), although significant heterogeneity was noted, $I^2=80.4%$, and by -36.3% (95% CI 38.8 to -33.9%) compared with ezetimibe. There was an increase in HDL cholesterol of 7.6% (95% CI 5.7 to 9.5%) compared with placebo and 6.4% (95% CI 4.3 to 8.4%) compared with ezetimibe. Fortnightly administration of 140 mg evolocumab led to even greater LDL reductions than 420 mg monthly treatment compared with placebo (-60.4%, 95% CI -68.8% to -52.0%). Fortnightly alirocumab (50 to 150 mg) lowered LDL cholesterol by -52.6% (95% CI -58.2 to 47.0%) compared with placebo, by -29.9% (95% CI -32.9 to -26.9%) compared with ezetimibe, and increased HDL cholesterol by 8.0% (95% CI 4.2 to 11.7%) compared with placebo. There was a synergistic effect in those already receiving statin therapy.²³⁸ **(1++)**

R PCSK9 inhibitors should be considered in patients at high risk of vascular events with cholesterol levels remaining above target levels despite other tolerated lipid-lowering therapy.

Familiäre Hypercholesterinämie

Patients with FH based on clinical or genetic evidence should be considered for aggressive statin therapy, irrespective of their calculated cardiovascular risk. Their total cholesterol and LDL cholesterol will usually exceed 8 mmol/l and 4.9 mmol/l respectively and may be substantially higher than this. **(1++)**

Ezetimibe may be added to maximally-tolerated statin therapy where adequate cholesterol lowering has not been achieved with the statin alone, or given as monotherapy in those in whom statin therapy is contraindicated.^{236,237} **(4)**

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

A NICE technology appraisal notes that combination therapy with ezetimibe and a statin is an option for the treatment of FH.²³⁶ **(4)**

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

Gemischte Dyslipidämie

A number of clinical trials have shown that LDL-cholesterol lowering with statins reduces the risk of vascular events (myocardial infarction, stroke and coronary revascularisation) in participants with diabetes with raised LDL cholesterol.^{281,282} The greater the LDL-cholesterol reduction, the greater the benefit.²⁸³ **(1++, 1+)**

The largest vascular end-point trial undertaken with fibrates (FIELD, conducted in participants with diabetes with total-cholesterol/HDL-cholesterol ratio of 4.0 or more and/or plasma triglyceride of 1.0–5.0 mmol/l) provided limited evidence for their benefit in a similar diabetic cohort.²⁸⁴ Although treatment with fenofibrate did not significantly reduce the risk of a coronary event, it produced a 24% relative reduction ($p=0.01$) in risk of non-fatal MI. There was a non-significant rise in coronary deaths, but overall cardiovascular disease events (fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke and coronary and carotid revascularisation) fell by 11% ($p=0.35$). Fenofibrate treatment resulted in less albuminuria progression ($p=0.002$) and fewer cases of retinopathy requiring laser treatment ($p=0.0003$). Pancreatitis and pulmonary embolism risk rose in the actively-treated group ($p=0.031$ and 0.022 , respectively). **(1+)**

Combined statin/fibrate therapy improves the entire dyslipidaemic profile over that seen with statin therapy alone. Trials have reported a significant increase in HDL-cholesterol levels and significant reductions in triglyceride and LDL-cholesterol levels in patients on combined statin/fibrate therapy compared with patients on statins or fibrate monotherapy.^{285,286} **(1+)**

The effect of combined statin/fibrate therapy compared with statin monotherapy was investigated in the ACCORD-Lipid trial.²⁸⁷ In this study 5,518 patients with type 2 diabetes and established CVD or excess risk and with dyslipidaemia (LDL cholesterol 1.55–4.65 mmol/l, HDL cholesterol below about 1.3 mmol/l and triglycerides below 8.5 mmol/l if not receiving lipid therapy or otherwise below 4.5 mmol/l) were randomised to fenofibrate or placebo in addition to ongoing open-label statin therapy. No cardiovascular benefit was noted over 4.7 years. There was, however, a borderline interaction suggesting possible benefit in the subgroup with low HDL

cholesterol (<0.9 mmol/l) and elevated triglycerides (>2.3 mmol/l), similar to what has been found in post hoc analyses of other fibrate trials.²⁶⁰ **(1++)**

It appears that the potential for impaired metabolism of statins with gemfibrozil²⁸⁸ is greater than with other fibrates, such as fenofibrate.²⁸⁹ This is supported by evidence from healthy volunteers that the combination of fenofibrate with statins is associated with minimal differences in the concentrations of either fenofibrate or statin and also by the safety demonstrated by statin plus fenofibrate combination therapy in ACCORDLipid.^{287,290} In contrast, the concurrent use of certain statins with gemfibrozil has shown a two- to three fold increase in statin levels.²⁹¹ Analyses of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System have suggested that the use of fenofibrate with statins results in fewer reports of rhabdomyolysis per million prescriptions than with gemfibrozil and statins.²⁹² **(1++, 3, 4)**

R | **Statins are the drugs of choice in the management of patients with diabetes with mixed dyslipidaemia and elevated low density lipoprotein cholesterol.**

✓ | **Combination therapy with a statin and a fibrate may be considered for combined dyslipidaemia.**

✓ | **Statins should not be coadministered with gemfibrozil.**

✓ | **Lifestyle advice involving healthy eating habits and physical activity is particularly important in individuals with combined dyslipidaemia.**

25 Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.

Lancet 2010;376(9753):1670-81.

212 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372(25):2387-97.

216 Taylor F, Huffman Mark D, Macedo Ana F, Moore Theresa HM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1.

263 Piepho RW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 2000;86(12A):35L-40L.

264 McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A Comparison of the Efficacy and Toxic Effects of Sustained- vs Immediate-Release Niacin in Hypercholesterolemic Patients. JAMA 1994;271(9):672-7.

265 Knopp RH, Algona P, Davidson M, Goldberg AC, Kafonek SD, Kashyap M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. Metabolism 1998;47(9):1097-104.

236 National Institute of Health and Care Excellence. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. London: NICE 2016. (TA385). [cited 12 May 2017]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta385>

237 National Institute of Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. London: NICE 2008. (CG71). [cited 12 May 2017]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>

238 Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015;13:123.

281 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9435):685-96.

282 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2005-16.

283 Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care 2006;29(6):1220-6.

284 Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen M, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9500):1849-61.

285 Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). Am J Cardiol 2005;95(4):462-8.

286 Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-J, Ahn JY, Seo Y-H, et al. Additive Beneficial Effects of Fenofibrate Combined With Atorvastatin in the Treatment of Combined Hyperlipidemia. J Am Coll Cardiol 2005;45(10):1649-53.

287 ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1563-74.

288 Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. Am J Cardiol 2004;94(7):935-8.

289 VHA Pharmacy Benefits Management-Strategic Healthcare Group, The Medical Advisory Panel. Statin-fibrate report: focus on safety. United States Department of Veterans Affairs. ; 2004. [cited 15 May 2017]. Available from url: <http://www.pbm.va.gov/vacenterformedicationsafety/nationalpbmbulletin/87ry38statinfibrateFinal.pdf>

290 Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An openlabel, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003;25(2):459-71.

292 Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*

NICE et al., 2014 [25].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease

Last updated: September 2016

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations on lipid modification management and CVD risk assessment.

Methodik

This guidance is a partial update of NICE clinical guideline 67 (published 2008) and will replace it.

New and updated recommendations have been included covering lipid modification management and CVD risk assessment.

Recommendations are marked to indicate the year of the last evidence review [2008] if the evidence has not been updated since the original guideline, [2008, amended 2014] if the evidence has not been updated since the original guideline, but changes have been made that alter the meaning of the recommendation, [2014] if the evidence has been reviewed but no change has been made to the recommendation and [new 2014] if the evidence has been reviewed and the recommendation has been added or updated.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions. Searches were undertaken according to the parameters stipulated within the NICE guidelines manual 2012. 205 Databases were searched using relevant medical subject headings and free-text terms. Studies published in languages other than English were not reviewed. Where possible, searches were restricted to articles published in English. All searches were conducted in MEDLINE, Embase, and The Cochrane Library, and were updated for the final time on 11 November 2013.

LoE/GoR

- Using ‚Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox‘

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen nicht direkt mit Literaturstellen verknüpft

Empfehlungen

Lipid modification therapy for the primary and secondary prevention of CVD

- Before starting lipid modification therapy for the primary prevention of CVD, take at least 1 lipid sample to measure a full lipid profile. This should include measurement of total cholesterol, HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and triglyceride concentrations. A fasting sample is not needed. [new 2014]
- Offer atorvastatin 20 mg for the primary prevention of CVD to people who have a 10% or greater 10-year risk of developing CVD. Estimate the level of risk using the QRISK2 assessment tool. [new 2014]
- Start statin treatment in people with CVD with atorvastatin 80 mg^b. Use a lower dose of atorvastatin if any of the following apply:
 - potential drug interactions
 - high risk of adverse effects
 - patient preference. [new 2014]
- Measure total cholesterol, HDL cholesterol and non HDL cholesterol in all people who have been started on high-intensity statin treatment (both primary and secondary prevention, including atorvastatin 20 mg for primary prevention) at 3 months of treatment and aim for a greater than 40% reduction in non HDL cholesterol. If a greater than 40% reduction in non HDL cholesterol is not achieved:
 - discuss adherence and timing of dose
 - optimise adherence to diet and lifestyle measures
 - consider increasing dose if started on less than atorvastatin 80 mg and the person is judged to be at higher risk because of comorbidities, risk score or using clinical judgement. [new 2014]
- People with primary hypercholesterolaemia should be considered for ezetimibe treatment in line with Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia (NICE technology appraisal guidance 132). [2008]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2020)
am 31.08.2020**

#	Suchfrage
1	[mh ^dyslipidemias]
2	[mh ^hyperlipidemias]
3	[mh hypercholesterolemia]
4	[mh "hyperlipidemia, familial combined"]
5	[mh "hyperlipoproteinemia type ii"]
6	[mh "hyperlipoproteinemia type iii"]
7	(hypercholesterolem* OR hypercholesteremi* OR hypercholesterolaem* OR hypercholesteraemi*):ti,ab,kw
8	(hyperlipidemi* OR hyperlipidaemi* OR hyperlipemi* OR hyperlipaemi* OR hyperlipoproteinemi* OR hyperlipoproteinaemi* OR dysbetalipoprotein*):ti,ab,kw
9	(lipid* OR cholesterol OR lipoprotein* OR ldl OR apolipoprotein*):ti
10	(dyslipidemi* OR dyslipidaemi* OR dyslipoproteinemi* OR dyslipoproteinaemi*):ti
11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 OR #9 OR #10
12	#11 with Cochrane Library publication date from Aug 2015 to Aug 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 31.08.2020

#	Suchfrage
1	dyslipidemias/therapy[mh:noexp]
2	dyslipidemias/drug therapy[mh:noexp]
3	hyperlipidemias/therapy[mh:noexp]
4	hyperlipidemias/drug therapy[mh:noexp]
5	hypercholesterolemia/therapy[mh]
6	hyperlipidemia, familial combined[mh]
7	hyperlipoproteinemia type II[mh]
8	hyperlipoproteinemia type III[mh]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(((((hypercholesterolemi*[tiab]) OR hypercholesterolaemi*[tiab]) OR hypercholesteremi*[tiab]) OR hypercholesteraemi*[tiab]) OR hyperlipoproteinemi*[tiab]) OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
11	(((((((((hyperlipidemi*[ti]) OR hyperlipidaemi*[ti]) OR hyperlipemi*[ti]) OR hyperlipaemi*[ti]) OR dyslipidemi*[ti]) OR dyslipidaemi*[ti]) OR dyslipoproteinemi*[ti]) OR dyslipoproteinaemi*[ti]) OR dysbetalipoprotein*[ti])
12	(((((lipid*[ti]) OR cholesterol[ti]) OR lipoprotein*[ti]) OR ldl[ti]) OR apolipoprotein*[ti])
13	#10 OR #11 OR #12
14	(#13) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
15	(#14) NOT medline[sb]



16	#9 OR #15
17	(#16) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw] OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
18	((#17) AND ("2015/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
19	(#18) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 31.08.2020

#	Suchfrage
1	dyslipidemias[mh:noexp]
2	hyperlipidemias[mh:noexp]
3	hypercholesterolemia[mh]
4	hyperlipidemia, familial combined[mh]
5	hyperlipoproteinemia type II[mh]
6	hyperlipoproteinemia type III[mh]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	((((((hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab] OR hypercholesteremi*[tiab] OR hypercholesteraemi*[tiab] OR hyperlipoproteinemi*[tiab] OR hyperlipoproteinaemi*[tiab]))
9	((((((((((hyperlipidemi*[tiab] OR hyperlipidaemi*[tiab] OR hyperlipemi*[tiab] OR hyperlipaemi*[tiab] OR dyslipidemi*[tiab] OR dyslipidaemi*[tiab] OR dyslipoproteinemi*[tiab] OR dyslipoproteinaemi*[tiab] OR dysbetalipoprotein*[tiab])

10	((((lipid*[ti]) OR cholesterol[ti]) OR lipoprotein*[ti]) OR ldl[ti]) OR apolipoprotein*[ti])
11	#8 OR #9 OR #10
12	#7 OR #11
13	(#12) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
14	(#13) AND ("2015/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt])

Referenzen

1. **Adams S, Alaeilkhchi N, Wright J.** Pitavastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(6). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012735.pub2>.
2. **Ai C, Zhang S, He Q, Shi J.** Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2018;17(1):239.
3. **AlHajri L, AlHadhrami A, AlMheiri S, AlMutawa Y, AlHashimi Z.** The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11(5-6):155-169.
4. **AlTurki A, Marafi M, Dawas A, Dube MP, Vieira L, Sherman MH, et al.** Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Assessing the Impact of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies on Mortality and Cardiovascular Outcomes. *Am J Cardiol* 2019;124(12):1869-1875.
5. **Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al.** 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(10):e177-e232.
6. **Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al.** 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(10):1376-1414.
7. **Bai J, Gong LL, Li QF, Wang ZH.** Long-term efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibodies: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *J Clin Lipidol* 2018;12(2):277-291.e273.
8. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung, 5. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-004. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2019. [Zugriff: 01.09.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5auf-vers1-lang.pdf>.
9. **Chaiyasothi T, Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Vathesatogkit P, Thakkinstian A, Reid C, et al.** Effects of non-statin lipid-modifying agents on cardiovascular morbidity and mortality among statin-treated patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:547.
10. **Choi HD, Chae SM.** Comparison of efficacy and safety of combination therapy with statins and omega-3 fatty acids versus statin monotherapy in patients with dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(50):e13593.
11. **Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL.** Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* 2016;316(19):2008-2024.
12. **Dicembrini I, Giannini S, Raghianti B, Mannucci E, Monami M.** Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endocrinol Invest* 2019;42(9):1029-1039.

13. **Du H, Li X, Su N, Li L, Hao X, Gao H, et al.** Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105(15):1149-1159.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 13.09.2019. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 01.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-566/AM-RL-III-Verordnungs-einschr%C3%A4nkungen_2019-09-13.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 01.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 - Alirocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016/2019. [Zugriff: 01.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016/2018. [Zugriff: 01.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf.
18. **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143.
19. **Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL.** Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20(1):334.
20. **Ida S, Kaneko R, Murata K.** Efficacy and safety of pemafibrate administration in patients with dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):38.
21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83; Version 2.0 [online]. 01.09.2020. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 12.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 788). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-83_Ezetimib-zur-Prävention-kardiovaskulaerer-Ereignisse_Rapid-Report_V2-0.pdf.
22. **Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, et al.** Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12).

23. **Liu H, Zhang M, Li D, Tian J, Wang X, Pan J, et al.** Effect of pitavastatin and atorvastatin on regression of atherosclerosis assessed using intravascular ultrasound: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2018;29(6):459-468.
24. **Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [online]. 09.2016. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 02.09.2020]. (NICE Guideline; Band 181). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-35109807660997>.
26. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Familial hypercholesterolaemia: identification and management [online]. 04.10.2019. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 01.09.2020]. (Clinical guideline; Band 71). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/>.
27. **Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D.** Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7(1):238.
28. **Riaz H, Khan SU, Rahman H, Shah NP, Kaluski E, Lincoff AM, et al.** Effects of high-density lipoprotein targeting treatments on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(5):533-543.
29. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 01.09.2020]. (SIGN publication; Band 149). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf>.
30. **Shaya FT, Sing K, Milam R, Husain F, Del Aguila MA, Patel MY.** Lipid-lowering efficacy of ezetimibe in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analyses. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20(3):239-248.
31. **Shin J, Chung JW, Jang HS, Lee J, Hong KS, Bang OY, et al.** Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: a meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol* 2019;2047487319830503.
32. **Squizzato A, Suter MB, Nerone M, Giugliano RP, Dentali F, Maresca AM, et al.** PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;12(7):1043-1053.
33. **Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, et al.** Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10).
34. **Wang S, Xiu J, Liao W, Liao Y, Bin J.** Relative effect of current intensive lipid-lowering drugs on cardiovascular outcomes in secondary prevention- a meta-analysis of 12 randomized trials. *Circ J* 2019;83(6):1356-1367.
35. **Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT.** Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1144-e1161.

36. **Wong ND, Amsterdam EA, Ballantyne C, Khera A, Nasir K, Toth PP.** Spotlight from the American Society for Preventive Cardiology on key features of the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20(1):1-9.
37. **Zhao Z, Du S, Shen S, Luo P, Ding S, Wang G, et al.** Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia: a frequentist network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(6):e14400.

Anhang

Abbildung 1: Netzwerk der Metaanalyse von Toth PP et al., 2017 [33].

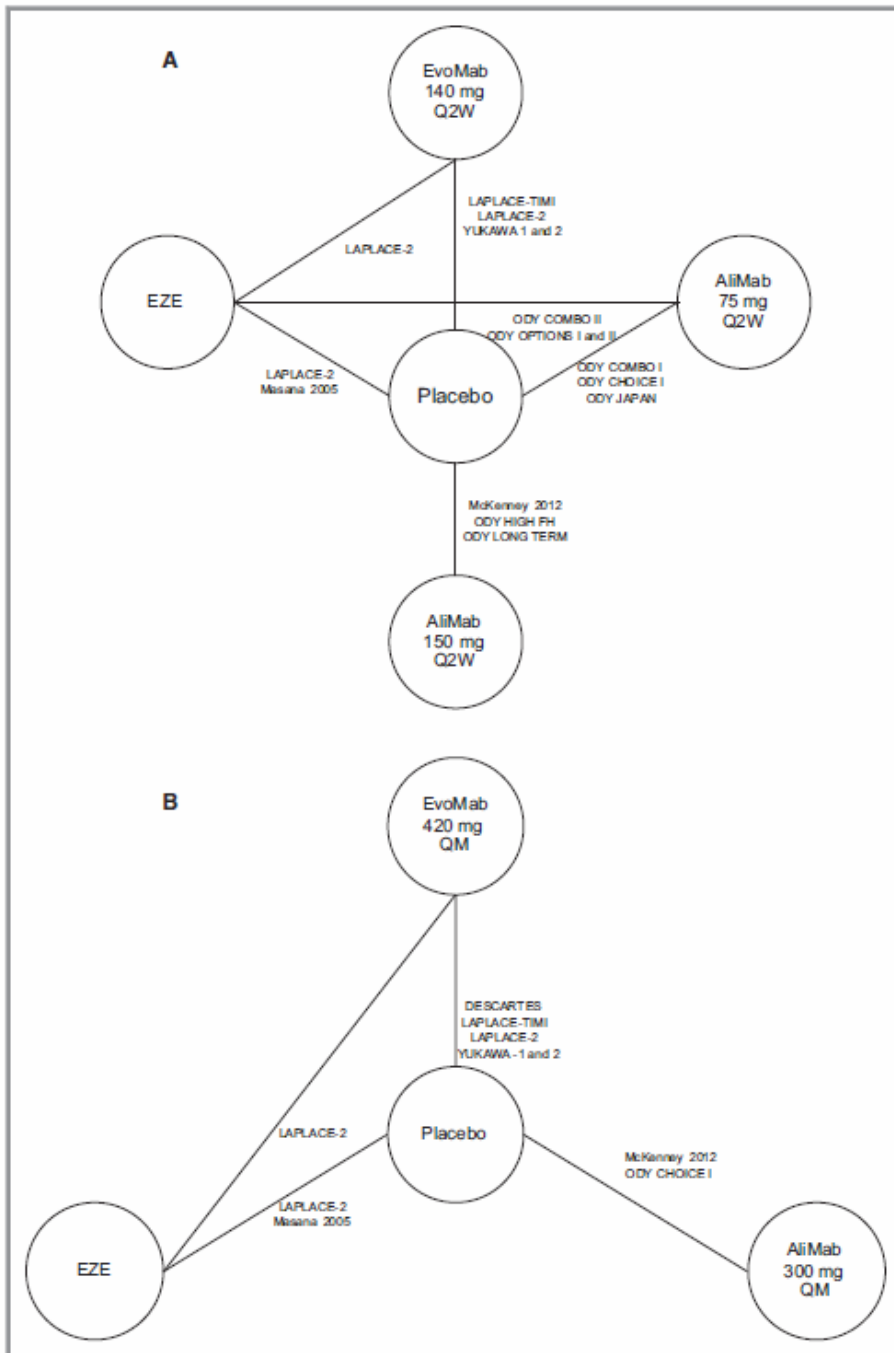


Figure 2. Network of available connections for comparing change in LDL-C. A, Evolocumab 140 mg Q2W (every 2 weeks). B, Evolocumab 420 mg QM (every month). Lines between boxes denote direct comparisons. AliiMab indicates alirocumab; EvoMab, evolocumab; EZE, ezetimibe; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; ODY, ODYSSEY.

Tabelle 1: Studiencharakteristika Toth PP et al., 2017 [33]
Table 1. Specific Details About Studies Included in Main Q2W or QM Network

Study Name	Follow-Up, Weeks	Age, y*	Investigational Drug and Dose	Control	Type HC	CVD Risk Status	FH Status	Type 2 Diabetes Mellitus Status	Obesity Status	Background Therapy
DESCARTES ³⁰	52	55.9 (10.8) [†]	EvoMab 420 mg QM	Placebo	Primary or secondary HC	With or without CVD or equivalent	NR/unclear	With and without	All	Diet through 80 mg atorvastatin+ezetimibe
LAPLACE-TIMI 57 ³⁴	12	62.0 (55.0-67.0)	EvoMab 70, 105, or 140 mg Q2W; 280, 350, or 420 mg QM	Placebo	Primary HC	Without prior CVD	NR/unclear	With and without	Overweight	Statin+ezetimibe at physician discretion
LAPLACE-2 ²⁹	12	59.6 (9.9) [†]	EvoMab 140 mg Q2W; 420 mg QM	Placebo	Mixed dyslipidemia	NR/unclear	NR/unclear	With and without	Overweight	Moderate to high dose atorvastatin or rosuvastatin, moderate dose simvastatin
YUKAWA-1 ³⁵	12	61.5 (9.7)	EvoMab 70 or 140 mg Q2W; 280 or 420 mg QM	Placebo	Primary or secondary HC	With or without CVD or equivalent	NR/unclear	With and without	Overweight	Statin as prescribed by physician
YUKAWA-2 ³⁶	12	62 (11) [†]	EvoMab 140 mg Q2W; 420 mg QM	Placebo	Primary or secondary HC	With or without CVD or equivalent	HoFH and HeFH eligible	With and without	NR/unclear	20 mg atorvastatin (intensive dose for Japanese population)
McKenney 2012 ³⁷	12	56.7 (10.0)	AliMab 50, 100, 150, or 200 mg Q2W; 300 mg QM	Placebo	Primary HC	NR/unclear	NR/unclear	With and without	Overweight	10, 20, 40 mg atorvastatin
ODYSSEY CHOICE I ⁴¹	56	60.7 (9.1) [‡]	AliMab 75 mg Q2W or 300 mg QM	Placebo	Primary HC	Moderate-to very-high-risk, no CVD	HoFH excluded	With and without	Normal, overweight, and obese	Maximally-tolerated atorvastatin, rosuvastatin, or simvastatin
ODYSSEY COMBO #0	52	63.0 (9.5) [§]	AliMab 75 mg Q2W	Placebo	Primary or secondary HC	With or without CVD or equivalent	No FH patients	With and without	NR/unclear	Maximally tolerated statin with/without other lipid-lowering therapy
ODYSSEY COMBO #38	104	61.7 (9.4) [§]	AliMab 75 mg Q2W	Ezetimibe	Primary or secondary HC	With or without CVD or equivalent	NR/unclear	NR/unclear	NR/unclear	Stable maximally tolerated statin therapy
ODYSSEY HIGH FH ³⁹	78	49.8 (14.2) [§]	AliMab 150 mg Q2W	Placebo	HeFH only	NR/unclear	HeFH only	NR/unclear	NR/unclear	Maximally tolerated statin with/without other lipid-lowering therapy
ODYSSEY JAPAN ⁴⁵	24	60.3 (9.7) [§]	AliMab 75 mg Q2W	Placebo	NR/unclear	With or without CVD	NR/unclear	NR/unclear	NR/unclear	Stable lipid lowering therapy

Continued

Study Name	Follow-Up, Weeks	Age, y*	Investigational Drug and Dose	Control	Type HC	CVD Risk Status	FH Status	Type 2 Diabetes Mellitus Status	Obesity Status	Background Therapy
ODYSSEY LONG TERM ⁴⁶	78	60.4 (10.4)	AliMab 150 mg Q2W	Placebo	Primary HC	With or without CVD or equivalent	HeFH included	NR/unclear	NR/unclear	Maximally tolerated statin with/without other lipid-lowering therapy
ODYSSEY OPTIONS I ⁴²	24	64.2 (10.4)	AliMab 75 mg Q2W	Placebo, ezetimibe	Primary or secondary HC	CVD or equivalent	Non-FH or HeFH	With and without	NR/unclear	Statins according to study group assignment
ODYSSEY OPTIONS II ⁴³	24	57.9 (8.9) [¶]	AliMab 75 mg Q2W	Placebo, ezetimibe	Primary or secondary HC	CVD or equivalent	Non-FH or HeFH	NR/unclear	NR/unclear	Statins according to study group assignment
Masana 2005 ⁴⁴	48	61 (28-83) [#]	Ezetimibe	Placebo	Primary or secondary HC	With or without CVD or equivalent	NR/unclear	With and without	Overweight	Up to 80 mg simvastatin

CVD indicates cardiovascular disease; EvoMab, evolocumab; FH, familial hypercholesterolemia; HC, hypercholesterolemia; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; NR, not reported; Q2W, every 2 weeks; QM, monthly.

*Values are mean (standard deviation) or median (interquartile range). Mean age for all patients given unless unavailable, in which case the intervention group was used (marked with footnote). There was no indication in the references that ages were statistically different between groups.

[†]All evolocumab patients.

[‡]Alirocumab 75 mg Q2W taking statins.

[§]All alirocumab patients.

^{||}Alirocumab 75/150 mg Q2W+atorvastatin 40 mg.

[¶]Alirocumab 75/150 mg Q2W+rosuvastatin 20 mg.

[#]All ezetimibe patients. Values in parentheses represent the range of ages observed.

Quelle: Zhao Z et al., 2019 [37]. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia

Table S3. Basic characteristics of included trials.

Publication year, Study ID	Setting	Lipid-lowering therapies	No. of patients	Follow-up (year)	Age (mean)	HP history %	DM %	CAD history %	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	Baseline lipid-lowering therapies
Statins-related trials												
2000, SCAT ¹	Multi-center	Simvastatin	460	4	61	36	11	100	130	38	160	Diet therapies
2000, GISSI Prevention ²	Multi-center	Pravastatin	4,271	2	60	37	14	100	152	46	155	Diet therapies
2002, LIPS ³	Multi-center	Fluvastatin	1,677	3.9	60	39	12	100	132	38	150	Dietary and lifestyle counseling
2002, FAST ⁴	Single center	Pravastatin	164	2	66.1	40	56	NR	166	57	150	Diet therapies
2002, ALLHAT-LLT ⁵	Multi-center	Pravastatin	10,355	6	66.4	100	35.1	14.2	146	48	150	Usual care
2002, GREACE ⁶	Multi-center	Atorvastatin	1,600	3	58.5	43	19.5	100	180	41	181	Usual care included life-style
2002, Davidson et al. ⁷	Multi-center	Rosuvastatin, Atorvastatin	516	0.2	57	NR	NR	NR	186	50	190	Diet therapies
2002, MRC/BHF ⁸	Multi-center	Simvastatin	20,536	5	NR	41	19.4	80.6	132	41	280	NR
2002, PROSPER ⁹	Multi-center	Pravastatin	5,804	3.2	75.3	61.9	10.7	NR	147	50	120	NR
	center											
2003, ASCOT-LLA ¹⁰	Multi-center	Atorvastatin	19,342	3.3	63.1	100	13.1	9.9	132	50	155	NR
2003, Bruckert et al. ¹¹	Multi-center	Fluvastatin	1,229	0.5	75.5	56	7	NR	200	53	140	Diet therapies
2004, PREVEND IT ¹²	Single center	Pravastatin	864	4	51.3	NR	2.5	NR	155	39	155	NR
2004, ALLIANCE ¹³	Multi-center	Atorvastatin	2,442	4.3	61.2	NR	22.2	100	147	41	190	Usual care included life-style
2004, JUST ¹⁴	Multi-center	Simvastatin	299	2	58.7	54.8	43.5	100	154	45	165	Diet therapies
2004, PHYLLIS ¹⁵	Multi-center	Pravastatin	508	2.6	58.4	100	NR	100	181	53	140	Low lipid diet
2004, CARDS ¹⁶	Multi-center	Atorvastatin	2,838	3.9	61.7	84	100	0	117	55	175	Additional lipid-lowering treatment on the top of study drug was allowed
2004, PROVE-IT ¹⁷	Multi-center	Pravastatin, Atorvastatin	4,162	2	58.2	50.2	16.7	100	106	39	180	Statins were prescribed both in experimental and control group.
2004, A to Z ¹⁸	Multi-center	Simvastatin	4,497	2	61	49.7	23.8	100	112	39	170	Statins were prescribed both in experimental and control group.

2005, TNT ¹⁹	Multi-center	Atorvastatin	10,001	4.9	61	54.1	15	100	98	47	150	Statins were prescribed both in experimental and control group.
2005, IDEAL ²⁰	Multi-center	Atorvastatin , Simvastatin	8,888	4.8	61.7	33	12	100	122	46	140	Statins were prescribed both in experimental and control group.
2005, CERDIA ²¹	Single center	Cerivastatin	250	2	58.5	50.4	100	0	132	48	162	NR
2005, COMETS ²²	Multi-center	Rosuvastatin, Atorvastatin	397	0.1	57.7	NR	0	0	169	60	115	Diet therapies
2005, MARS ²³	Multi-center	Lovastatin	270	2	58	0	NR	100	153	43	180	Diet therapies
2005, ATHEROMA ²⁴	Multi-center	Pravastatin	361	3	59.3	42	18.8	100	143	50	165	Diet therapies
2006, ASPEN ²⁵	Multi-center	Atorvastatin	2,410	4	61.1	55	100	NR	114	47	165	Diet therapies
2007, HYRIM ²⁶	Single center	Fluvastatin	568	4	57.2	100	NR	NR	150	49	155	Intensive lifestyle intervention or usual care
2008, JUPITER ²⁷	Multi-center	Rosuvastatin	17,802	1.9	66	57.3	0	11.5	108	49	145	NR
2009, RCASS ²⁸	Multi-center	Simvastatin	227	2	63	69.2	91.2	100	151	45	165	NR
2009, MEGA ²⁹	Multi-center	Pravastatin	3,277	5	58.5	100	20.5	0	159	58	135	Diet therapies
2010, SEARCH ³⁰	Multi-center	Simvastatin	12,064	6.7	64.2	42	11	100	97	40	335	Statins were prescribed both in experimental and control group.
2010, ASTRONOMER ³¹	Multi-center	Rosuvastatin	269	3.5	58	28	0	0	122	61	110	NR
2010, METEOR ³²	Multi-center	Rosuvastatin	984	2	57	19.9	NR	10	155	50	120	NR
2016, HOPE ³³	Multi-center	Rosuvastatin	12,705	5.6	65.8	37.9	5.8	0	128	45	140	Individualized structured lifestyle advice was provided to the participants
Ezetimibe-related trials												
2002, Davidson MH et al. ³⁴	Multi-center	Ezetimibe, Simvastatin	394	0.2	57.4	NR	4.6	NR	179	51	175	Diet therapies
2002, Dujovne et al. ³⁵	Multi-center	Ezetimibe	892	0.2	58	33.3	NR	NR	167	52	170	Diet therapies
2003, Ballantyne et al. ³⁶	Multi-center	Ezetimibe, Atorvastatin	373	0.2	57.5	34	3.5	9	180	53	170	Diet therapies
2003, Kerzner et	Multi-center	Ezetimibe,	356	0.2	56.2	30.9	6.5	7	179	52	170	Diet therapies

al. ³⁷	center	Lovastatin											
2003, Knopp et al. ³⁸	Multi-center	Ezetimibe	827	0.2	58.1	34.7	5.7	6.8	157	52	200	Diet therapies	
2003, Melani et al. ³⁹	Multi-center	Ezetimibe, Pravastatin	334	0.2	54.2	29.6	5.1	6	178	50	180	Diet therapies	
2004, Bays et al. ⁴⁰	Multi-center	Ezetimibe, Simvastatin	919	0.2	55.2	36.7	5.7	14.5	178	52	160	Diet therapies	
2004, Feldman et al. ⁴¹	Multi-center	Ezetimibe	362	0.4	63	NR	47.8	52.2	172	46	180	Lipid-lowering therapies	
2004, Goldberg et al. ⁴²	Multi-center	Ezetimibe, Simvastatin	534	0.2	NR	31.2	5.6	6.8	175	50	170	Diet therapies	
2005, Cruz-Fernandez et al. ⁴³	Multi-center	Ezetimibe	450	0.2	63.2	55.8	17.5	100	122	52	150	Lipid-lowering therapies	
2005, Masana et al. ⁴⁴	Multi-center	Ezetimibe	433	1	59.4	NR	NR	NR	136	50	145	Lipid-lowering therapies	
2006, Patel et al. ⁴⁵	Multi-center	Ezetimibe	152	0.1	65.4	45.4	3.9	100	169	54	40	Lipid-lowering therapies	
2006, UK-HARP-II ⁴⁶	Multi-center	Ezetimibe, Simvastatin	203	0.5	60.0	NR	10.8	NR	119	40	190	Lipid-lowering therapies	
2007, Shankar et al. ⁴⁷	Multi-center	Ezetimibe	230	0.2	51.9	33.9	NR	73.9	128	42	460	Lipid-lowering therapies	
2008, ENHANCE ⁴⁸	Multi-center	Ezetimibe	720	1	45.9	16.4	1.8	NR	318	47	175	Lipid-lowering therapies	
2008, Strony et al. ⁴⁹	Multi-center	Ezetimibe	109	1	57.3	29.4	5.5	NR	178	49	180	Lipid-lowering therapies	
2012, Arimura ⁵⁰	Single center	Atorvastatin, Ezetimibe	50	0.5	68	75	30	NR	100	50	150	Lipid-lowering therapies	
2015, IMPROVE-IT ⁵¹	Multi-center	Ezetimibe, Simvastatin	18,144	6	63.6	61.4	27.2	100	94	NR	NR	Lipid-lowering therapies	
2015, Masuda ⁵²	Single center	Rosuvastatin, Ezetimibe	51	0.5	67.1	75	47.5	40	127	50	110	Lipid-lowering therapies	
2015, PRECISE - IVUS ⁵³	Multi-center	Atorvastatin, Ezetimibe	202	1	66.5	70.3	29.7	49	109	41	125	Lipid-lowering therapies	
2016, Wang ⁵⁴	Single center	Rosuvastatin, Ezetimibe	98	1	64	49	35.7	56.1	137	44	70	Lipid-lowering therapies	
2016, HIJ-PROPER ⁵⁵	Multi-center	Ezetimibe, pitavastatin	1,734	3.9	65.6	NR	NR	100	135	NR	NR	Lipid-lowering therapies	
PCSK9 inhibitors-related trials													
2012, LAPLACE-TIMI 57 ⁵⁶	Multi-center	Evolocumab	315	0.2	63	70.2	17	32	122	54	125	Lipid-lowering therapies	
2012, MENDEL ⁵⁷	Multi-center	Evolocumab	225	0.2	51	32.9	0	NR	143	53	125	Without lipid-lowering therapies	
2012, McKenney et al. ⁵⁸	Multi-center	Alirocumab	62	0.2	56.6	48.4	6.5	6.5	127	51	140	Lipid-lowering therapies	
2012, RUTHERFORD ⁵⁹	Multi-center	Evolocumab	112	0.2	50.6	NR	NR	21.5	156	50	110	Lipid-lowering therapies	
2012, Roth et al. ⁶⁰	Multi-	Alirocumab	61	0.2	56.9	49.2	16.4	1.5	123	55	125	Lipid-lowering	

	center											therapies
2012, Stein et al. ⁶¹	Multi-center	Alirocumab	31	0.2	54	NR	0	35.5	146	52	135	Lipid-lowering therapies
2012, GAUSS ⁶²	Multi-center	Evolocumab	65	0.2	61	NR	NR	NR	194	57	155	Lipid-lowering therapies
2014, DESCARTES ⁶³	Multi-center	Evolocumab	901	1	56	48.6	11.5	15.1	104	53	105	Lipid-lowering therapies
2014, YUKAWA ⁶⁴	Multi-center	Evolocumab	207	0.2	61	72.9	35	27	139	54	145	Lipid-lowering therapies
2014, MENDEL-2 ⁶⁵	Multi-center	Evolocumab	614	0.2	53	28.7	0.2	0	143	55	115	Without lipid-lowering therapies
2014, LAPLACE-2 ⁶⁶	Multi-center	Evolocumab, Ezetimibe	1,897	0.2	60	NR	15	23	109	54	130	Lipid-lowering therapies
2014, GAUSS-2 ⁶⁷	Multi-center	Evolocumab	307	0.2	62	59	20	29	193	52	NR	Lipid-lowering therapies
2015, ODYSSEY OPTIONS I ⁶⁸	Multi-center	Alirocumab, Ezetimibe	206	0.2	64	78.6	NR	NR	104	NR	NR	Lipid-lowering therapies
2015, ODYSSEY COMBO II ⁶⁹	Multi-center	Alirocumab, Ezetimibe	720	1	62	NR	31	90	107	46	160	Lipid-lowering therapies
2015, ODYSSEY FHI and FHII ⁷⁰	Multi-center	Alirocumab	735	1.5	52.4	39.6	8.2	42.6	139	NR	NR	Lipid-lowering therapies
2015, ODYSSEY COMBO I ⁷¹	Multi-center	Alirocumab	316	1	63	NR	43.1	78.2	102	48	NR	Lipid-lowering therapies
2015, ODYSSEY	Multi-	Alirocumab	314	0.5	63.5	62.7	23.9	47	192	50	153	Without lipid-
ALTERNATIVE ⁷²	center	, Ezetimibe										lowering therapies
2015, RUTHERFORD-2 ⁷³	Multi-center	Evolocumab	331	0.2	51.2	NR	NR	31.3	155	50	106	Lipid-lowering therapies
2015, ODYSSEY LONG TERM ⁷⁴	Multi-center	Alirocumab	2,341	1.5	63.5	NR	23.9	47	122	50	NR	Lipid-lowering therapies
2015, ODYSSEY MONO ⁷⁵	Multi-center	Alirocumab, Ezetimibe	103	0.5	60.2	NR	3.9	NR	140	57	130	Without lipid-lowering therapies
2015, OSLER-1 (OSLER-1 extension) ⁷⁶ and OSLER-2 ⁷⁷	Multi-center	Evolocumab	4,465	1	58	52	13	20	120	51	160	Without lipid-lowering therapies
2016, ODYSSEY OPTIONS II ⁷⁸	Multi-center	Alirocumab, Ezetimibe	204	0.5	60.9	71.1	39.7	56.9	112	51	129	Lipid-lowering therapies
2016, YUKAWA-2 ⁷⁹	Multi-center	Evolocumab	404	0.2	61.5	73.5	48.8	12.9	106	57	123	Lipid-lowering therapies
2016, GAUSS-3 ⁸⁰	Multi-center	Evolocumab, Ezetimibe	218	0.5	58.8	51.4	11.9	31.7	220	50	185	Without lipid-lowering therapies
2016, ODYSSEY HIGH FH ⁸¹	Multi-center	Alirocumab	107	0.5	50.6	57	14	49.5	198	48	140	Lipid-lowering therapies
2016, GLAGOV ⁸²	Multi-center	Evolocumab, statins	968	1.5	59.8	83	20.9	NR	93	46	125	Lipid-lowering therapies
		combination										
2017, SPIRE ⁸³	Multi-center	Bococizumab, statins combination	4,449	1	61.3	78.3	53.3	NR	122	48	160	96% were receiving statin therapy at the time of enrollment
2017, FOURIER ⁸⁴	Multi-center	Evolocumab, statins combination	27,564	2.2	62.5	80.1	36.6	100	92	44	135	Lipid-lowering therapies
2018, ODYSSEY OUTCOMES ⁸⁵	Multi-center	Alirocumab, statins combination	18,924	2.8	NA	NA	NA	100	87	NA	NA	Lipid-lowering therapies

Table 1: Baseline characteristics of trials included in systematic review

Study	Patients, n	Mean Age, Y	Men, %	CAD, %	HT, %	DM2, %	BMI, kg/m ²	Mean LDLc level at baseline, mmol/L mean (mg/l)	Total cholesterol	HDL-C	Statin therapy, %	Intensive Statin therapy, %	Statin and Dose (mg)	N on-HDL-C	Apo B	Lp (a)	Fasting TG	ApoA1	
ODYSSEY MONO	105	60.2	53.4	NA	NA	3.9	29.3	3.6 (139.7)	22.4 (0.8)	61 (0.5)	0	0	None						
ODYSSEY COMBO I	316	63	67.3	78.2	88.7	42.5	32.3	2.6 (102.1)	NA	48.3 (14.4)	99.7	62.7	rosuvastatin 20-40, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80	130.0 (54.0)	90.8 (21.4)	31.0 (8.0; 81.0)	130.0 (92.0; 189.0)		
ODYSSEY COMBO II	720	61.5	73.6	90.1	81	30.9	30.2	2.8 (107.7)	4.8 mmols	1.2 mmols	99.9	66.7	rosuvastatin 20-40, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80	3.6 ± 1.0	0.9 ± 0.2	1.0 (0.3, 2.5)	1.5 (1.1, 2.2)		
ODYSSEY LONG TERM	2341	60.5	62.3	68.6	NA	34.4	30.4	3.2 (122.4)	NA	49.8	99.9	44.1	rosuvastatin 20-40, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80	152.6	101.9	21.5	133.5	147	
ODYSSEY ALTERNATIVE	251	63.5	54.6	47	64.6	23.9	29	5.0 (192.3)	279.7	49.8	0	0	None	230	140	16	152	149.7	
ODYSSEY OPTIONS I	112, 94	63.9, 64.1	57.1, 71.3	44.7, 72.3	79.5, 77.6	55.3, 45.6	31.9, 30.3	2.6 (102.2), 2.8 (107.7)	NA	48.7	100	0, 100	atorvastatin 20, atorvastatin 40						
ODYSSEY OPTIONS II	97, 107	61.3, 60.5	50.9, 55.2	NA	NA	NA	32, 30.2	2.7 (104.9), 3.1 (118.7)	NA	NA	100	0, 100	rosuvastatin 10, rosuvastatin 20, atorvastatin 20, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80						
ODYSSEY FH I	486	52.1	55.7	45.5	43.0	9.9	29.0	3.7 (144.6)	NA	NA	100	82.7	rosuvastatin 20-40, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80						
ODYSSEY FH II	249	55.2	51.5	34.7	34.1	4.2	28.6	3.5 (154)	NA	NA	100	86.8	atorvastatin 20-40, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80						
ODYSSEY CHOICE I	803	59.3	37.8	100	27	29.7	148.4 (66.8)	233.9 (41.9)	58.2 (15)	68	68		rosuvastatin 20-40, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80	-52.7 with 300 vs -0.3 (without statin) -58.8 vs -0.1 (with statin)					
ODYSSEY CHOICE II	233	63.1	53.4	46.6	63.8	15.5	28.5	158.5 (47.3)	244 (50.8)	10.5	0		rosuvastatin 20-40, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80						
ODYSSEY HIGH FH	107	50.6	54.2	49.7	57.1	42.1	28.9	198.6	274.5	47.2			rosuvastatin 20-40, atorvastatin 40-80, or simvastatin 80	227.7	142.4	12.5	126.7		
	6019																		

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-244

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz *“zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie“*? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Es besteht internationaler Konsens zu der kausalen Bedeutung von LDL-Cholesterin für die Pathogenese der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen (1). Ohne LDL-C ist die Entstehung von Atherosklerose nicht möglich. Eine monogene, isolierte Erhöhung von LDL-C führt ohne weitere Risikofaktoren zur Entstehung von Atherosklerose (z.B. bei Personen mit Familiärer Hypercholesterinämie). Eine medikamentöse Senkung von LDL-C reduziert das proportional das Risiko der Folgen der Atherosklerose, insbesondere Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod. Daher richtet sich die lipidsenkende Therapie nach dem LDL-C (1,2).

Der LDL-C Zielwert wird individuell bestimmt und richtet sich nach dem kardiovaskulären Risiko. Das Vorgehen zur Risiko-Bestimmung ist in Quellen 2 und 3 detailliert dargestellt (zusammenfassende Abbildung aus 3):

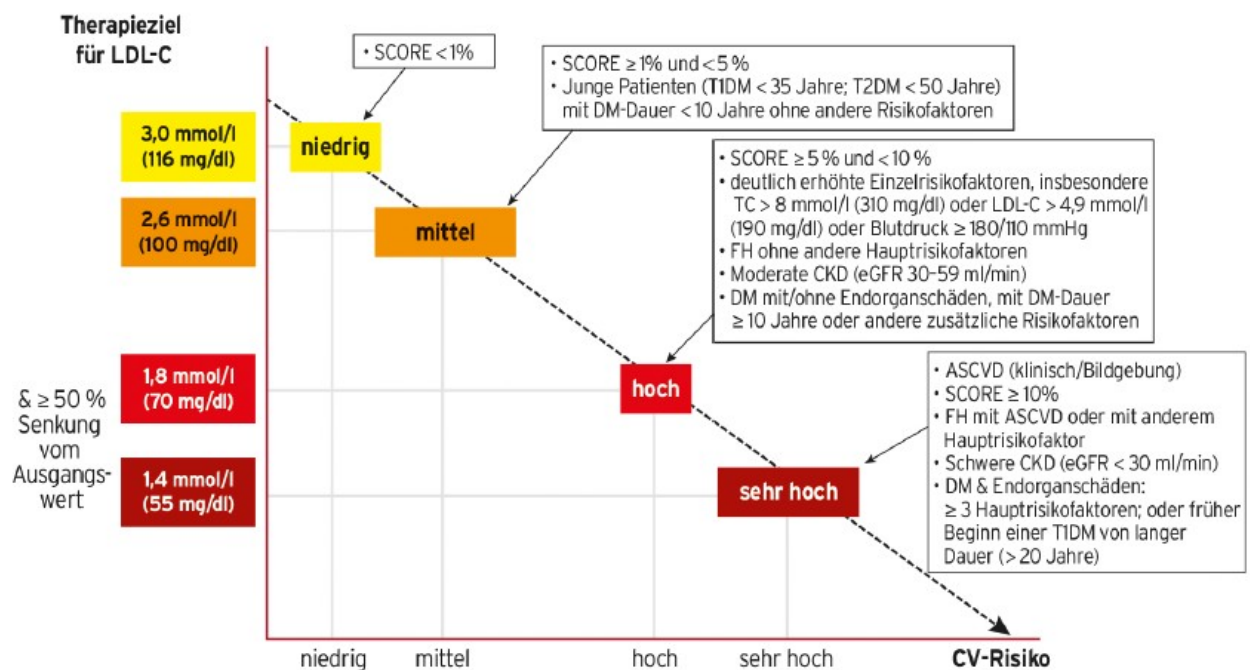
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Zentrale Abbildung A) Obere Tafel: LDL-Cholesterin-Therapiezielwerte (LDL-C) in verschiedenen Kategorien des kardiovaskulären Gesamtrisikos.



Therapeutisches Vorgehen:

Die Basis der Therapie stellt die Lebensstil-Modifikation dar (Nikotin-Stop, körperliche Aktivität, Ernährung, Gewichtsreduktion). Das Ziel der Lebensstilmaßnahmen ist die Reduktion des Gesamt-Risikos. Der Einfluss einzelner Komponenten der Lebensstilmaßnahmen auf das LDL-C *per se* hängt von der individuellen Ausgangssituation ab und kann, z.B. bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie, gering sein.

Die Basis der pharmakologischen LDL-C Senkung ist die Statin Therapie. Wenn die Zielwerte unter der maximal implementierbaren Statin-Dosis nicht erreicht werden kommt eine Kombinationstherapie zum Einsatz. Hierzu sind Ezetimib und/oder PCSK9 Inhibitoren geeignet (zusammenfassende Abbildung aus

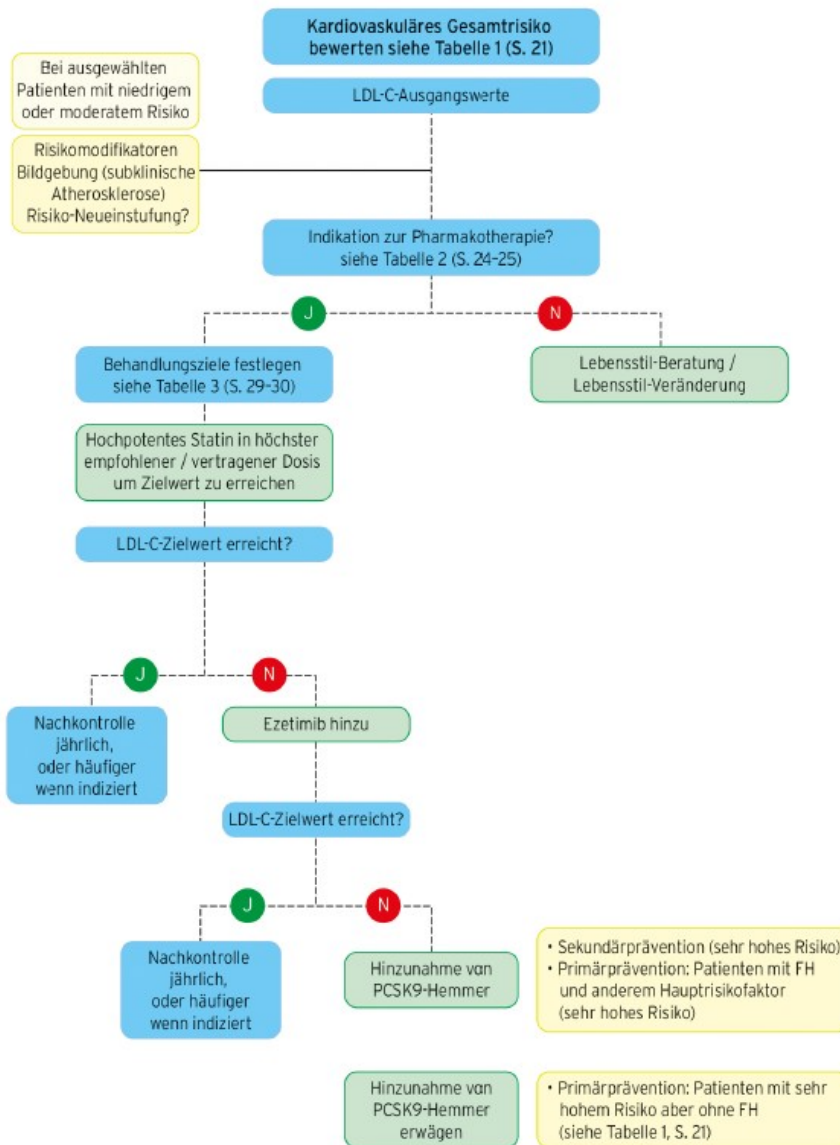
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Zentrale Abbildung B) Untere Tafel: Behandlungsalgorithmus zur medikamentösen LDL-C-Senkung



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

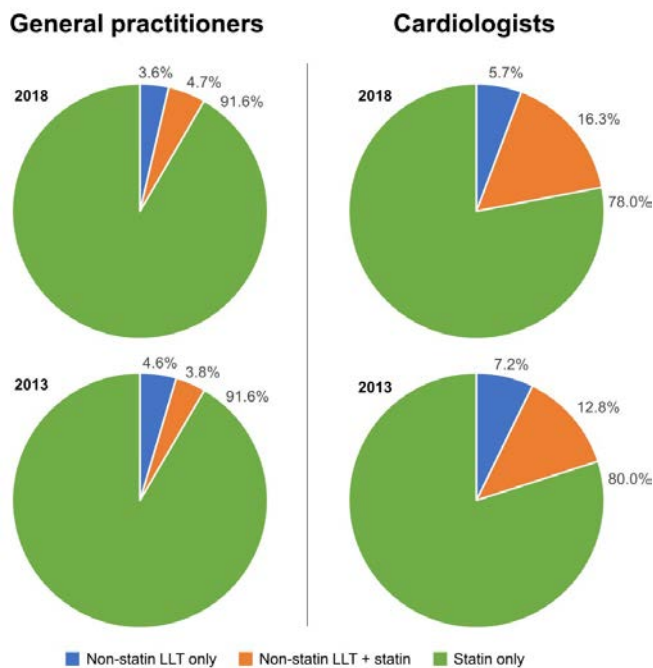
Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Auswertung von 311.242 Patienten mit sehr hohem Risiko, die in Deutschland zwischen 2013 und 2018 mit einem oralen Lipid-Senker behandelt wurden (Datenquelle: IMS[®] Disease Analyzer) zeigt, dass in 80-90% eine Monotherapie mit einem Statin erfolgt (Quelle 4):



Quellen:

Quelle 1: Borén J et al., Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.

Quelle 2: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. ESC Scientific Document Group. Mach F et al. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Quelle 3: Pocket-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien (Version 2019) Börm Bruckmeier Verlag, 978-3-89862-995-9; https://leitlinien.dgk.org/files/2020_pocket_leitlinie_dyslipidaemie_fuer_homepage_.pdf

Quelle 4: Katzmann JL et al., Non-statin lipid-lowering therapy over time in very high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. Clin Res Cardiol 2020, in press

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Unterschiede bzgl. Behandlung von Personen mit Familiärer Hypercholesterinämie im Vergleich zu Personen mit nicht-familiärer oder gemischter Dyslipidämie:

Als Grundprinzip richtet sich die notwendige Intensität der LDL-C Senkung nach dem individuellen Global-Risiko des Patienten und dem LDL-C.

Dabei beeinflussen spezifische Konstellationen des Lipid-Stoffwechsels das Gesamt-Risiko. Ein Beispiel ist die Risiko-Erhöhung durch das Vorliegen einer Familiärer Hypercholesterinämie (FH), da hier eine hohe LDL-C Exposition ab Geburt vorliegt. Daher ist das LDL-C-bezogene Risiko eines Erwachsenen mit FH höher als das Risiko einer Person mit nicht-familiärer LDL-Hypercholesterinämie.

Folgende Empfehlungen gelten für die Familiärer Hypercholesterinämie (FH):

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Verdachtsdiagnose auf FH besteht bei Patienten mit KHK im Alter <55 Jahre für Männer und <60 Jahre für Frauen, bei Personen mit Verwandten, die frühzeitig eine tödliche oder nicht-tödliche CVD erlitten oder Sehnenxanthome haben, sowie bei Personen mit stark erhöhtem LDL-C (bei Erwachsenen >5 mmol/l [>190 mg/dl], bei Kindern >4 mmol/l [>150 mg/dl]), und bei Verwandten 1. Grades* von FH-Patienten.	I	C
Es wird empfohlen, die FH-Diagnose anhand klinischer Kriterien zu stellen und, wenn verfügbar, mittels DNA-Analyse zu bestätigen.	I	C
Sobald ein Indexpatient mit FH diagnostiziert wurde, wird eine Familienuntersuchung empfohlen.	I	C
Es wird empfohlen, FH-Patienten mit ASCVD oder einem anderen Hauptrisikofaktor als Höchstisiko und jene ohne vorbestehende ASCVD oder andere Risikofaktoren als Hochrisiko zu behandeln.	I	C

©ESC

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Für FH-Patienten mit ASCVD und sehr hohem Risiko sollte die Behandlung eine Senkung um $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und ein LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) anstreben. Falls diese Ziele nicht erreicht werden, wird eine Kombinationstherapie empfohlen.	I	C
Zur Primärprävention für FH-Patienten mit sehr hohem Risiko sollte eine LDL-C-Senkung um $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und ein LDL-C-Zielwert von $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) erwogen werden.	IIa	C
Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer wird bei FH-Patienten mit sehr hohem Risiko empfohlen, wenn das Therapieziel trotz maximal vertragener Statin-Dosis plus Ezetimib nicht erreicht wurde.	I	C
Bei Kindern wird eine FH-Diagnostik ab dem Alter von 5 Jahren empfohlen oder früher, falls eine homozygote FH vermutet wird.	I	C
Kinder mit FH sollten dazu erzogen werden, sich richtig zu ernähren, und ab 8-10 Jahren mit einem Statin behandelt werden. Therapieziel sollte ab einem Alter > 10 Jahren ein LDL-C $< 3,5$ mmol/l (< 135 mg/dl) sein.	IIa	C

©ESC

* Abweichend vom sonstigen deutschen Sprachgebrauch sind hierin auch Geschwister eingeschlossen.

Quelle: Pocket-Leitlinie der

Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien (Version 2019) Börm Bruckmeier Verlag, 978-3-89862-995-9; https://leitlinien.dgk.org/files/2020_pocket_leitlinie_dyslipidaemie_fuer_homepage_.pdf

Weitere Beispiele für ein erhöhtes Global-Risiko bei Personen gemischter Dyslipidämie, deren Risiko zusätzlich zu dem LDL-C bezogenen Risiko erhöht ist, sind Personen mit hohen Triglyceriden oder Personen mit hohem Lipoprotein (a).

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Triglyceride: Die Lipid-Zielwerte bei erhöhten Triglyceriden richten sich nach dem Non-HDL Cholesterin oder ApoB (Parhofer KG, Laufs U: Diagnose und Therapie der Hypertriglyceridämie. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 825–32. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0825):

TABELLE 2

Lipidzielwerte zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (5)

kardiovaskuläres Risiko ^{*1}	primärer Zielwert		Empfehlungsstufe/ Evidenzklasse	sekundäre Zielwerte		
	LDL-C			Non-HDL-C		Apo B
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	
niedrig ^{*2}	< 116	< 3,0	IIb/A			
moderat ^{*2}	< 100	< 2,6	IIa/A	< 130	< 3,4	< 100
hoch	< 70	< 1,8	I/A	< 100	< 2,6	< 80
sehr hoch	< 55	< 1,4	I/A	< 85	< 2,2	< 65

^{*1} Abschätzung des kardiovaskulären Risikos anhand klinischer Parameter sowie des ESC-Scores (Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten zehn Jahren); zum Beispiel: „sehr hohes Risiko“ bei nachgewiesener Atheroskleroseerkrankung oder Score > 20 %) oder „hohes Risiko“ bei Diabetes mellitus ohne nachgewiesenem Endorganschaden.

^{*2} Diese Zielwerte können erwogen werden.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 116 | Heft 49 | 6. Dezember 2019

Lipoprotein (a): Lp(a) ist ein Risikomarker für Atherothrombose und Herzklappen-Verkalkung. Es sollte einmal im Leben bestimmt werden, um Personen mit hohem genetischen kardiovaskulären Risiko zu identifizieren (IIaC) (2). Lp(a) sollte insbesondere bei Personen mit Familien-Anamnese für prämatüre Atherosklerose und bei Patienten mit moderatem Risiko (zur Re-Klassifikation) bestimmt werden (IIaC). Ein Lp(a) > 50 mg/dl (75 nmol/L) zeigt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko an. Aufgrund der im Wesentlichen genetisch determinierten Lp(a) Pathologie sind die Serum-Konzentrationen unabhängig vom Lebensstil. Aktuell steht kein Wirkstoff zur Verfügung, der Lp(a) bei Personen mit sehr hohen Werten normalisieren könnte. Daher wird zur Reduktion des Lipid-bezogenen Risikos eine LDL-C Senkung empfohlen (2).

Weitere Beispiele für pathogene Lipid-Konstellationen, u.a. Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz, sind in (2) und (3) dargestellt.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-244**

DEGAM mit zustimmender Kenntnisnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz *„zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie“*? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

- I. Für die Sekundärprävention nach kardiovaskulären Ereignissen ist in Deutschland im Wesentlichen die Nationale Versorgungsleitlinie „chronische KHK“ⁱ maßgeblich, die von allen relevanten deutschen Fachgesellschaften ratifiziert wurde.
- II. Für die Primärprävention ist neben den Arzneimittelrichtlinien (AMR) im hausärztlichen Bereich die S3-Leitlinie der DEGAMⁱⁱ zur „hausärztlichen Beratung zur kardiovaskulären Prävention“ maßgeblich.
- III. Bei speziellen Fragestellungen wie extrem erhöhten Lipidwerten können ggf. auch aus internationalen Leitlinien relevante Empfehlungen abgeleitet werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von *„erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie“* die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

1. Die Therapie des erhöhten kardiovaskulären Risikos besteht im Wesentlichen in Lebensstiloptimierung, Behandlung anderer Risikofaktoren (z.B. Diabetes, Hypertonie) und Gabe von Statinen. Bei Statinunverträglichkeit können leitliniengerecht auch andere lipidsenkende Medikamente verordnet werden.
2. In der Sekundärprävention erfolgt in der Regel die Gabe von Statinen. In der aktuellen NVL KHK werden als Alternativen die Gabe von Standard- bzw. Hochdosis bzw. die Titration auf bestimmte LDL-Zielwerte benannt.
3. In der Primärprävention erfolgt zunächst die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos mit einem etablierten Risikokalkulator (arriba, PROCAM, QRISK-3; ggf. Score...) und ggf. Einleitung einer medikamentösen Behandlung bei einem Risiko >20% in 10 Jahren (AMRL). Dabei wird die Hypertriglyceridämie in der Regel nicht berücksichtigt, weil sie in anderen Faktoren abgebildet wird (insbesondere Diabetes, non-HDL-Cholesterin und Adipositas). Ein Lp(A) kann ggf. einmalig

DEGAM mit zustimmender Kenntnisnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

zusätzlich bei nicht anderweitig erklärbarem erhöhten familiärem oder individuellem Risiko bestimmt werden (kann aber derzeit nicht direkt behandelt werden)

4. Entsprechend der aktuellen Evidenzlage empfiehlt die DEGAM-Leitlinie, dass bei Patienten mit absolutem Gefäßrisiko von 10-20 %/10 Jahre und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko eine medikamentöse Behandlung nach individueller Beratung erwogen werden kann.
5. Bei Hinweisen (Gesamtcholesterin über 320mg% und LDL über 195mg% und erhöhtes familiäres Risiko) auf familiäre Hypercholesterinämien empfiehlt die DEGAM-Leitlinie die Anwendung der Simon-Broome-Kriterien für die Diagnose.

Zu 1-3) Die Orientierung am kardiovaskulären Risiko spiegelt sich in den gesetzlichen Vorgaben – in Deutschland bestehen im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Richtlinien für eine wirtschaftliche Verordnung. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß §92, §16 und §34 des SGB V in der Anlage III zu den Arzneimittelrichtlinien (AMR) die Verordnung lipidsenkender Medikamente zu Lasten der GKV untersagt mit Ausnahmen bei:

- bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren und entsprechend Metaanalysen von Interventionsstudien bei Personen ohne vorherige Gefäßereignisseⁱⁱⁱ ^{iv}.
- begründeten Einzelfällen mit besonders hohem Langzeitrisiko (z.B. bei familiärer Hypercholesterinämie)

Zu 4) (Zitate aus DEGAM-Leitlinie) „...In einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse von 14 Primärpräventions-Statinstudien ^v zeigte sich eine signifikante Verringerung kardiovaskularer Ereignisse (RRR 31 %, NNT 50) bereits bei einem durchschnittlichen absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse von 6,4 % in 4,9 Jahren (entspricht ca. 13 % in 10 Jahren). Weitere signifikante Ergebnisse ergaben sich in diesem Risikobereich für Herzinfarkte (RRR 28%, NNT 55), Schlaganfälle (RRR 22 %, NNT 196) sowie die Gesamtsterblichkeit (RRR 16 %, NNT 208) ^{vi}.

Aktuelle Metaanalysen der CTT auf der Basis individueller Daten von über 170.000 Patienten zeigten eine durchgängige etwa 15%ige relative Risiko-Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität auch unterhalb eines absoluten Risikos von 10 %/10 Jahren ^{vii} ^{viii}.

Eine Diskussion über eine Absenkung der Indikationschwelle z.B. auf absolut 10-15 %/10 Jahre ist angesichts der notwendigen Abwägung von Kosten und möglichen unerwünschten Wirkungen der Behandlung noch nicht abgeschlossen ^{ix} ^x ^{xi}.

Eine Absenkung der Indikationsschwelle von 20 % auf 7,5 % entsprechend der AHA/ACC-Leitlinie von 2013 wurde bei US-amerikanischen Erwachsenen den behandlungsbedürftigen Anteil von 37,5 % auf 48,6 % erhöhen – insbesondere bei 60-75-Jährigen ohne Vorerkrankungen ^{xii}.

DEGAM mit zustimmender Kenntnisnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:

- 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.

In Großbritannien wurde in der NICE-Leitlinie von 2014 ^{xiii} die Schwelle des 10-Jahres-Risikos für 40 bis 74-Jährige auf 10 % herabgesetzt ^{xiv}; allerdings bezogen auf den nur in Großbritannien anwendbaren Risikokalkulator QRISK2 bzw. QRISK3.

In den derzeit gültigen Bestimmungen der Arzneimittelrichtlinie findet sich die Option einer individuell zu begründenden Statin-Therapie unterhalb der genannten Risikoschwelle von 20% z.B. bei einem ungewöhnlich hohen relativen Risiko im Vergleich zur altersentsprechenden Population.

„Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt kann die nach dieser Richtlinie in ihrer Verordnung eingeschränkten und von der Verordnung ausgeschlossenen Arzneimittel (Nr. 3 - 6) ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen (§ 31 Abs.1 Satz 4 SGB V, § 16 Abs. 5 AM – RL) ^{xv}.

Dies stellt eine praktikable Annäherung an Behandlungsindikationen entsprechend dem kardiovaskulären Lebenszeit-Risiko dar, die derzeit diskutiert wird ^{xvi xvii}...“

Zu 5) familiäre Hypercholesterinämie

(Aus der DEGAM-LL): „...Bei Patienten mit einer stark ausgeprägten Cholesterinerhöhung liegt in der Regel ein so hohes absolutes Gefäßrisiko vor, dass Modifikationen des Lebensstils (Bewegung, Ernährung) allein nicht ausreichen und eine medikamentöse Behandlung (primär mit einem Statin) sinnvoll ist^{xviii xix xx} und deswegen allgemein empfohlen wird ^{xxi xxii xxiii xxivxxv}.

Als unteren Grenzwert für die direkte Therapieindikation empfehlen die meisten Leitlinien ein Gesamtcholesterin > 8 mmol/l (entsprechend > 310 mg/dl) ^{xxvi xxvii xxviii xxix}.

Die familiäre Hypercholesterinämie ist mit einer Prävalenz von mindestens 1:500 relativ häufig und ist definiert als Kombination von LDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) mit Xanthomen oder mit einer Familienanamnese für vorzeitige KHK (bei Männern vor dem 55 bzw. bei Frauen vor dem 60. Lebensjahr).^{xxx}

Durch konsequente Behandlung ab dem Kindesalter insbesondere mit Diät und Statinen (in Studien meist Pravastatin in Standard-Dosis) kann das Risiko für Heterozygote – auch ohne vollständige Cholesterin-Normalisierung – auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung abgesenkt werden ^{xxxi xxxii xxxiii xxxiv}

Molekulargenetische Methoden tragen zu einer höheren Spezifität der Diagnostik, Begründung der Behandlungsintensität und Vereinfachung des Screenings von Verwandten Betroffener bei.

Eine einheitliche Definition der familiären Hypercholesterinämie (FH) gibt es derzeit nicht. Kloase et al.^{xxxv} schlagen folgende Kriterien für die klinische Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie vor:

- erhöhtes LDL-Cholesterin (> 190 mg/dL, 4,9 mmol/L),
- positive Familienanamnese für Hypercholesterinämie oder
- entweder frühzeitige koronare Herzerkrankung oder Nachweis von Xanthomen.

<p><i>DEGAM mit zustimmender Kenntnisnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer diätetischen Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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.
<p>Die Simon-Broome Kriterien für eine FH sind differenzierter und seit Jahren etabliert ^{xxxvi xxxvii}</p> <p>https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf</p>

ⁱ NVL chronische KHK (2019); <https://www.leitlinien.de/nvl/khk> (zuletzt besucht am 21. 9.2020)

ⁱⁱ DEGAM-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024I_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09.pdf (besucht am 21.09.2020)

ⁱⁱⁱ Cholesterol Treatment Trialists Collaborators (CTT), Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581–90.

^{iv} Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2013; 1:CD004816.

^v Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2013; 1:CD004816.

^{vi} Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011:CD004816.

^{vii} Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT), Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith 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; 376:1670–81.

^{viii} Cholesterol Treatment Trialists Collaborators (CTT), Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581–90.

^{ix} Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease; NICE clinical guideline 181; 2014. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf> [zuletzt besucht am:20.08.2014].

^x Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz, C Noel, Blum CB, Eckel RH 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63:2889–934.

^{xi} Ebrahim S, Casas JP. Statins for all by the age of 50 years? *Lancet* 2012; 380:545–7.

^{xii} Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino, R. B., Sr., Williams K, Neely B, Sniderman AD, Peterson ED. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *The New England journal of medicine* 2014; 370:1422–31.

^{xiii}

^{xiv} Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349:g4356.

^{xv} Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 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; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-419/AM-RL-III_Verordnungseinschraenkungen_2016-08-13.pdf [zuletzt geprüft am:02.09.2016].

^{xvi} Jackson R. Lifetime risk: does it help to decide who gets statins and when? *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25:247–53.

^{xvii} Sniderman AD, Toth PP, Thanassoulis G, Pencina MJ, Furberg CD. Taking a longer term view of cardiovascular risk: the causal exposure paradigm. *BMJ* 2014; 348:g3047.

^{xviii} Gotto AM. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics* 2005; 146:144–5.

- ^{xix} Wiegman A, Hutten BA, Groot E de, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004; 292:331–7.
- ^{xx} Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Bmj* 2008; 337:a2423.
- ^{xxi} Perk J, Backer G de, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European heart journal* 2012; 33:1635–701.
- ^{xxii} World Health Organization (WHO). Prevention of Cardiovascular Disease guidelines for assessment and management of cardiovascular risk: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. With CD-ROM. Geneva: World Health Organization; 2007. Verfügbar unter: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf [zuletzt besucht am:19.08.2013].
- ^{xxiii} Deutsche Gesellschaft für Kardiologie–Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Risikoadjustierte Prävention von Herz und Kreislauferkrankungen; 2007. Verfügbar unter: http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_Risikoadjustierte_Praevention.pdf [zuletzt besucht am:19.08.2013].
- ^{xxiv} Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: A national clinical guideline; 2007. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf> [zuletzt besucht am:05.06.2013].
- ^{xxv} Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDA). Empfehlungen zur Therapie von Fettstoff-wechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2012 [zuletzt geprüft am:22.05.2013]; Band 39.
- ^{xxvi} Perk J, Backer G de, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European heart journal* 2012; 33:1635–701.
- ^{xxvii} World Health Organization (WHO). Prevention of Cardiovascular Disease guidelines for assessment and management of cardiovascular risk: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. With CD-ROM. Geneva: World Health Organization; 2007. Verfügbar unter: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf [zuletzt besucht am:19.08.2013].
- ^{xxviii} Deutsche Gesellschaft für Kardiologie–Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Risikoadjustierte Prävention von Herz und Kreislauferkrankungen; 2007. Verfügbar unter: http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_Risikoadjustierte_Praevention.pdf [zuletzt besucht am:19.08.2013].
- ^{xxix} Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: A national clinical guideline; 2007. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf> [zuletzt besucht am:05.06.2013].
- ^{xxx} Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* 2014; 111:523–9.
- ^{xxxi} Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Bmj* 2008; 337:a2423.
- ^{xxxii} Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD006401.
- ^{xxxiii} Kusters DM, Avis HJ, Groot E de, Wijburg FA, Kastelein, John J P, Wiegman A, Hutten BA. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014; 312:1055–7.
- ^{xxxiv} Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease; NICE clinical guideline 181; 2014. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf> [zuletzt besucht am:20.08.2014].
- ^{xxxv} Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* 2014; 111:523–9.
- ^{xxxvi} Familial hypercholesterolaemia: identification and management: NICE guidelines [CG71]; 2008. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71?unlid=834648781201612074324> [zuletzt besucht am:29.05.2016].
- ^{xxxvii} Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168:1–14.