

Zusammenfassende Dokumentation

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

Evolocumab

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	23
4.	Verfahrensablauf.....	23
5.	Beschluss	25
6.	Anhang	36
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	36
B.	Bewertungsverfahren	44
1.	Bewertungsgrundlagen	44
2.	Bewertungsentscheidung.....	44
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
2.2	Nutzenbewertung	44
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	45
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	46
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	52
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1	Stellungnahme Amgen GmbH.....	54

5.2	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	94
5.3	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	99
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	102
5.5	Stellungnahme d Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	115
5.6	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.....	120
D.	Anlagen.....	141
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	141
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	156

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

Der Wirkstoff Evocolumab (Repatha) wurde am 15. September 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. November 2021 hat Evolocumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. Dezember 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Evocolumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evolocumab (Repatha) gemäß Fachinformation

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie oder bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.06.2022):

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen **im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie** 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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 Kindern und Jugendlichen im Alter **von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, 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

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, 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

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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. Neben Evolocumab sind zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär bzw. homozygot familiär) bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Colestyramin als Anionenaustauscher und Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer zugelassen. Fibrate sind im Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren nicht ausreichend untersucht.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren vor:
- Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
Evolocumab (Jugendliche ab 12 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie: Beschluss vom 9. März 2016)
 - Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
 - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
 - ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
 - ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.
 - Weiterhin besteht gemäß Anlage III Nr. 35a eine Verordnungseinschränkung für Evolocumab in der vorliegenden Indikation. Demnach ist Evolocumab jeweils nicht verordnungsfähig, solange 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, oder
 - mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.
- Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt in der Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden – die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, durchgeführt werden. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie 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 Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.

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

Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-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. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden.

Zusammenfassend wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (gemäß Patientengruppe a1 und b1), eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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. Demzufolge wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (gemäß Patientengruppe a2 und b2), jeweils die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

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

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

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.

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 Evolocumab wie folgt bewertet:

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HAUSER-RCT vor.

Studie HAUSER-RCT

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie HAUSER-RCT untersuchte die Gabe von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer

stabilen lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen in Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer diagnostizierten heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeHF)³.

Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl im nüchternen Zustand aufweisen sowie ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening mit einem zugelassenen Statin in stabiler Dosierung, die im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes keine weitere Intensivierung erfordert, behandelt worden sein. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine fettarme Diät einhalten und konnten zusätzlich mit weiteren lipidsenkenden Wirkstoffen, wie z. B. Ezetimib, Anionenaustauschern, Omega-3-Fettsäuren oder Niacin behandelt werden, sofern diese ≥ 4 Wochen bzw. bei einer Behandlung mit Fibraten ≥ 6 Wochen vor dem LDL-C-Screening in stabiler Dosierung angewendet wurden.

Insgesamt wurden in die Studie HAUSER-RCT 158 Kinder und Jugendliche eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 (Evolocumab : Placebo) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen LDL-C-Wert zum Screening (< 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl) und Alter bei Randomisierung (< 14 Jahre und ≥ 14 Jahre).

Die Behandlung in der Studie HAUSER-RCT erfolgte über 24 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des LDL-C-Wertes bis Woche 24. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Nachfolgend konnten alle Kinder und Jugendlichen in die einarmige, offenen Extensionsstudie HAUSER-OLE wechseln und eine Behandlung mit Evolocumab erhalten.

Vorthherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis nicht sichergestellt

Die Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab in der vorliegenden Indikation bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis. Für Kindern ab 10 Jahren empfehlen nationale und europäische Leitlinien einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl^{4,5} bzw. ≤ 130 mg/dl⁶.

In der Studie HAUSER-RCT wurden Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die zu Studienbeginn bereits mit Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin oder Simvastatin behandelt wurden. Dabei entsprach die Dosierung dieser Statine größtenteils nicht der maximal zulässigen Dosis für Kinder und Jugendlichen mit HeFH. Zum Beispiel wurde lediglich eine Patientin bzw. ein Patient mit der maximal zulässigen Dosis Atorvastatin (80 mg) behandelt, wohingegen die Mehrheit der Patientinnen und Patienten lediglich 10 mg oder 20 mg Atorvastatin erhalten haben. Zwar erforderte die Statintherapie nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes gemäß Einschlusskriterien keine weitere Intensivierung, jedoch liegen die Gründe, weshalb eine Intensivierung der Statintherapie trotz eines mittleren LDL-C-Wertes von 184 mg/dl zu Studienbeginn nicht erforderlich oder nicht möglich war, nicht vor. Auch etwaige Kriterien, anhand derer Prüffärztinnen und Prüffärzte eine Intensivierung der Statintherapie ausgeschlossen haben, sind nicht bekannt. Die vor Studienbeginn bei den Patientinnen und Patienten eingesetzte Statintherapie kann somit nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden. In den Fachinformationen und Leitlinien wird zu den Dosierungen der Statine bei Kindern und Jugendlichen darauf hingewiesen, dass die Dosis

³ Diagnose auf Basis genetischer Tests oder nach lokalen diagnostischen Kriterien: Simon-Broome Register Group, Dutch Lipid Clinic Network oder Make Early Diagnosis and Prevent Early Death.

⁴ Mach 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. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

⁵ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (2019), European Society of Cardiology: Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien, https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf [Zugriff: 31.01.2022]

⁶ Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2015): S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> [Zugriff: 01.02.2022]

nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit zu titrieren bzw. anzupassen ist, um die entsprechenden Zielwerte zu erreichen. Daher wird davon ausgegangen, dass die zugelassene Maximaldosis nicht zwangsläufig auch der maximal tolerierten Dosis entspricht. Allerdings ist es ohne Angabe von Gründen nicht plausibel, dass die zugelassene tägliche Maximaldosis für Kinder und Jugendliche nur in Ausnahmefällen erreicht wurde. Daher ist für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Kinder und Jugendliche mit HeHF im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern festgelegt.

In der Studie HAUSER-RCT erhielten fast alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der lipidsenkenden Therapie ein Statin (ausgenommen eine Patientin bzw. ein Patient im Kontrollarm mit Ezetimib-Monotherapie). Darüber hinaus erhielt ein geringer Anteil der Studienpopulation zusätzlich Ezetimib (13 %), Fischöl (4 %), Phytosterol Nos (1 %) oder Colesevelam (1 %) als Bestandteil der lipidsenkenden Therapie.

Während des gesamten Studienverlaufs waren Anpassungen bzw. Optimierungen der lipidsenkenden Therapie sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm nicht vorgesehen. Vielmehr sollte die zu Studienbeginn bestehende Therapie unverändert fortgeführt werden. Anpassungen der lipidsenkenden Therapie waren zwar bei klinischer Notwendigkeit gemäß Studienprotokoll möglich, wurden jedoch bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten durchgeführt. Zudem geht die Definition der klinischen Notwendigkeit aus den Studienunterlagen nicht hervor. Therapieanpassungen im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie, wie z. B. die Kombination der bestehenden lipidsenkenden Therapie mit einem zusätzlichen lipidsenkenden Wirkstoff, ein Wirkstoffwechsel oder Dosisanpassungen, waren somit in der Studie HAUSER-RCT nicht möglich. Darüber hinaus wurden die Prüferinnen und Prüfer in der Studie ab Randomisierung bis zu 12 Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation oder Beendigung der Studie u. a. gegenüber den Lipidparametern verblindet. Insbesondere der LDL-C-Wert stellt jedoch einen relevanten Lipidparameter zur Therapiesteuerung in der vorliegenden Indikation dar, sodass eine zielwertorientierte Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie HAUSER-RCT gar nicht möglich war. Die fehlende Therapieanpassung spiegelt sich ebenfalls in den Studienergebnissen zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wieder: zu Studienbeginn lagen die LDL-C-Werte im Mittel bei 184 mg/dl und diese blieben im Kontrollarm über den gesamten Studienverlauf nahezu unverändert, wobei im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe von Evolocumab eine weitere Senkung der LDL-C-Werte erreicht wurde. Die zu Studienbeginn liegenden LDL-C-Werte lagen außerhalb des Zielbereichs, sodass eine Optimierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für einen adäquaten Vergleich wäre es hingegen erforderlich gewesen, im Studienverlauf weitere Maßnahmen zur Reduktion der LDL-C-Werte im Kontrollarm zu ergreifen, wie z. B. Dosisanpassungen bzw. Dosisescalation, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkens oder auch den Wechsel auf ein anderes lipidsenkendes Regime.

Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet.

Fazit

Da zum einen in der Studie HAUSER-RCT für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war und zum anderen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe, nicht umgesetzt wurde, kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, wurden keine Daten vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoHF) im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die einarmige Studie HAUSER-OLE vor.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers ist die einarmige Studie HAUSER-OLE aufgrund des fehlenden Vergleichs jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wurden keine Daten vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Evolocumab (Repatha). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 4 Patientengruppen unterschieden:

- a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
- a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
- b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
- b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

zu Patientengruppe a1)

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie HAUSER-RCT vor, die die Gabe von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen in Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie untersucht.

Die Studie ist jedoch für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da zum einen für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und somit eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war. Zum anderen erhielten die Kinder und Jugendlichen im weiteren Studienverlauf trotz erhöhter LDL-C-Werte, die oberhalb des Zielbereichs lagen, keine Therapieanpassung ihrer lipidsenkenden Therapie, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

zu Patientengruppe a2)

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurden für diese Patientengruppe keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

zu Patientengruppe b1)

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Studie HAUSER-OLE vorgelegt. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers ist die einarmige Studie HAUSER-OLE aufgrund des fehlenden Vergleichs jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

zu Patientengruppe b2)

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurden für diese Patientengruppe keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde.

Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen für die Patientengruppen mit Unsicherheiten behaftet. Gemäß Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie beschränkt sich die GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatientinnen und -patienten. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko der pharmazeutische Unternehmer in die jeweilige Patientenzahl eingeschlossen hat. Bei der HeHF ergeben sich zudem Unsicherheiten u.a. aufgrund der fehlenden Beschränkung auf die zugrunde liegende Erkrankung und aufgrund der nicht angemessenen Berücksichtigung der (Nicht-)Ausschöpfung der diätetischen und medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung.

Bei der HoHF erscheint die Größenordnung der Patientenzahlen plausibel, jedoch liegen keine Daten vor, die eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den beiden Patientengruppen b1 und b2 ermöglichen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Repatha (Wirkstoff: Evolocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Mai 2022):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2022).

Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab

Die Dosierung für Evolocumab beträgt gemäß Fachinformation⁷ grundsätzlich 420 mg monatlich, wobei bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren alternativ eine 14-tägige Applikation von 140 mg möglich ist. Für Patientinnen bzw. Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ab einem Alter von 10 Jahren kann die Dosis auf bis zu 420 mg alle 14 Tage erhöht werden.

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

Für die Kombination von Evolocumab mit anderen Lipidsenkern außer einem Statin bzw. zusätzlich zu einem Statin wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib, sowie der Anionenaustauscher Colestyramin dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Medikamentöse lipidsenkende Therapie

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie grundsätzlich folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Sie sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren wird beispielhaft Simvastatin für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Die empfohlene Höchstdosis für Simvastatin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren beträgt 40 mg pro Tag. Für Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt die Anfangsdosis bei 10 mg Simvastatin. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt für beide Patientengruppen (heterozygot und homozygot) auf Grundlage des Dosierungsbereichs von 10 mg – 40 mg Simvastatin.

Anionenaustauscher (Colestyramin)

Die Tagesdosis von Colestyramin für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 bzw. 17 Jahren errechnet sich durch Multiplikation des kindlichen Körpergewichts mit der Dosierung für Erwachsene (Tagesdosis für Erwachsenen: 4 g – 24 g), dividiert durch 70 kg. Bei

⁷ https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/repatha-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff 05.05.2022).

Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße eines 10-jährigen Kindes: 1,44 m, durchschnittliches Körpergewicht: 37,6 kg, eines 11-jährigen Kindes: 1,50 m und 42,1 kg, eines 17-jährigen Jugendlichen: 1,74 m und 67,0 kg) (Berechnung nach Du Bois 1916).⁸

Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib)

Abschnitt 4:2 der Fachinformation von Ezetimib gibt keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche⁹. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen¹⁰ abgestellt. Diese verweist auf 10 mg Ezetimib pro Tag.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Kinder und Jugendliche, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind gemäß Patientengruppe a2), sowie b2), ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angezeigt.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a1)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich ¹¹	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

⁸ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁹ <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022075> (letzter Zugriff: 05.05.2022)

¹⁰ <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> (letzter Zugriff: 05.05.2022)

¹¹ Die Fachinformation von Colestyramin macht keine Angaben zum Behandlungsmodus bei Kindern und Jugendlichen. Das angegebene Intervall entspricht dem in der Fehlinformation für Erwachsene vergebenen Modus.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Patientenpopulation a2)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 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
Patientenpopulation b1)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b2)				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 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 a1)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation a2)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 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
Patientenpopulation b1)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b2)				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 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:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Patientenpopulation a1)					
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
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g ¹²	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 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 a2)					
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
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 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
Patientenpopulation b1)					

¹² 1 g des Granulats enthält 0,74 g Colestyramin.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Evolocumab	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kind im Alter von 11 Jahren				
	2,4 g – 4,8 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 4 x 4 g	365	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b2)					
Evolocumab	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 420 mg – 26,1 x 420 mg
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kind im Alter von 11 Jahren				
	2,4 g – 4,8 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 4 x 4 g	365	1 460 x 0,7 g – 1 460 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 a1)					
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365	365 x 4 g – 2 190 x 4 g

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation a2)					
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 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
Patientenpopulation b1)					
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kind im Alter von 11 Jahren				
	2,4 g – 4,8 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 4 x 4 g	365	1 460 x 0,7 g – 1 460 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b2)					
Simvastatin	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kind im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Kind im Alter von 11 Jahren				
	2,4 g – 4,8 g	2,4 g – 14,4 g	4 x 0,7 g – 4 x 4 g	365	1 460 x 0,7 g – 1 460 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:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Evolocumab 140 mg	6 PEN	1 433,87 €	1,77 €	78,76 €	1 353,34 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 551,68 €	1,77 €	85,33 €	1 464,58 €
Colestyramin 0,74 g ¹³	400 g GSE	53,35 €	1,77 €	3,33 €	48,25 €
Colestyramin 4g ¹³	100 PSE	66,71 €	1,77 €	4,38 €	60,56 €
Ezetimib 10 mg ¹³	100 TAB	34,05 €	1,77 €	1,80 €	30,48 €
Simvastatin 10 mg ¹³	100FTA	13,96 €	1,77 €	0,21 €	11,98 €
Simvastatin 40 mg ¹³	100 FTA	21,67 €	1,77 €	0,82 €	19,08 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1.294,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Colestyramin 0,74 g ¹³	400 g GSE	53,35 €	1,77 €	3,33 €	48,25 €
Colestyramin 4 g ¹³	100 PSE	66,71 €	1,77 €	4,38 €	60,56 €
Ezetimib 10 mg ¹³	100 TAB	34,05 €	1,77 €	1,80 €	30,48 €
Simvastatin 10 mg ¹³	100FTA	13,96 €	1,77 €	0,21 €	11,98 €
Simvastatin 40 mg ¹³	100 FTA	21,67 €	1,77 €	0,82 €	19,08 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				885,78 € – 1.294,81 €

¹³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, ILO = Injektionslösung, PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen, PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022

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 10. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 21. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Evolocumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Dezember 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 Evolocumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2022 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 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Mai 2022 31. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre)

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 07.07.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Evolocumab gemäß dem Beschluss vom 6. September 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Evolocumab

Beschluss vom: 16. Juni 2022
In Kraft getreten am: 16. Juni 2022
BAz AT 21.07.2022 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. November 2021):

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie oder bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen **im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie** 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 Kindern und Jugendlichen im Alter **von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, 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 Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, 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 Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-171) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
<p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

ca. 760 - 940 Patientinnen und Patienten

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

ca. 6 Patientinnen und Patienten

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

ca. 1 - 2 Patientinnen und Patienten

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

ca. 1 - 2 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 Repatha (Wirkstoff: Evolocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Mai 2022):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	5 887,03 € - 6 346,51 €
Simvastatin ²	43,73 € - 69,64 €
Colestyramin	132,08 € - 1 326,26 €
Ezetimib	111,25 €
<i>Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin)</i>	
Evolocumab + Simvastatin ²	5 930,76 € - 6 416,15 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib	6 042,01 € - 6 527,40 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Colestyramin	6 062,84 € - 7 742,41 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Colestyramin + Ezetimib	6 174,09 € - 7 853,66 €
<i>Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin)</i>	
Evolocumab + Ezetimib	5 998,28 € - 6 457,76 €
Evolocumab + Colestyramin	6 019,11 € - 7 672,77 €
Evolocumab + Colestyramin + Ezetimib	6 130,36 € - 7 784,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapie	
Simvastatin ²	43,73 € - 69,64 €
Colestyramin	132,08 € - 1 326,26 €
Ezetimib	111,25 €
Kombinationstherapien	
Simvastatin ² + Ezetimib	154,98 € - 180,89 €
Simvastatin ² + Colestyramin	175,81 € - 1395,90 €
Simvastatin ² + Colestyramin + Ezetimib	287,06 € - 1 507,15 €
Ezetimib + Colestyramin	243,33 € - 1 437,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Simvastatin dargestellt.

a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	5 887,03 € - 6 346,51 €
Simvastatin ²	43,73 € - 69,64 €
Ezetimib	111,25 €
Colestyramin	132,08 € - 1 326,26 €
LDL-Apherese	23 118,86 € - 67 459,60 €
Evolocumab + LDL-Apherese	29 005,89 € - 73 806,11 €
<i>Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin) inklusive LDL-Apherese</i>	
Evolocumab + Simvastatin ² + LDL-Apherese	29 049,62 € - 73 875,75 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib + LDL-Apherese	29 160,87 € - 73 987,00 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 292,95 € - 75 313,26 €
<i>Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin) inklusive LDL-Apherese</i>	
Evolocumab + Ezetimib + LDL-Apherese	29 117,14 € - 73 917,36 €
Evolocumab + Colestyramin + LDL-Apherese	29 137,97 € - 75 132,37 €
Evolocumab + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 249,22 € - 75 243,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
LDL-Apherese	23 118,86 € - 67 459,60 €
<i>LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive mit Statin)</i>	
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ²	23 162,59 € - 67 529,24 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ² + Ezetimib	23 273,84 € - 67 640,49 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ² + Colestyramin	23 294,67 € - 68 855,50 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ² + Ezetimib + Colestyramin	23 405,92 € - 68 966,75 €
<i>LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)</i>	
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib	23 230,11 € - 67 570,85 €
LDL-Apherese ggf. + Colestyramin	23 250,94 € - 68 785,86 €
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib + Colestyramin	23 362,19 € - 68 897,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	6 346,51 € - 12 741,85 €
Simvastatin ²	43,73 € - 69,64 €
Colestyramin	132,08 € - 884,18 €
Ezetimib	111,25 €
<i>Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin)</i>	
Evolocumab + Simvastatin ²	6 390,24 € - 12 811,49 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib	6 501,49 € - 12 922,74 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Colestyramin	6 522,32 € - 13 695,67 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Colestyramin + Ezetimib	6 633,57 € - 13 806,92 €
<i>Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin)</i>	
Evolocumab + Ezetimib	6 457,76 € - 12 853,10 €
Evolocumab + Colestyramin	6 478,59 € - 13 626,03 €
Evolocumab + Colestyramin + Ezetimib	6 589,84 € - 13 737,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapie	
Simvastatin ²	43,73 € - 69,64 €
Colestyramin	132,08 € - 884,18 €
Ezetimib	111,25 €
Kombinationstherapien	
Simvastatin ² + Ezetimib	154,98 € - 180,89 €
Simvastatin ² + Colestyramin	175,81 € - 953,82 €
Simvastatin ² + Colestyramin + Ezetimib	287,06 € - 1 065,07 €
Ezetimib + Colestyramin	243,33 € - 995,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	6 346,51 € - 12 741,85 €
Simvastatin ²	43,73 € - 69,64 €
Ezetimib	111,25 €
Colestyramin	132,08 € - 884,18 €
LDL-Apherese	23 118,86 € - 67 459,60 €
Evolocumab + LDL-Apherese	29 465,37 € - 80 201,45 €
<i>Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin) inklusive LDL-Apherese</i>	
Evolocumab + Simvastatin ² + LDL-Apherese	29 509,10 € - 80 271,09 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib + LDL-Apherese	29 620,35 € - 80 382,34 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 752,43 € - 81 266,52 €
<i>Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin) inklusive LDL-Apherese</i>	
Evolocumab + Ezetimib + LDL-Apherese	29 576,62 € - 80 312,70 €
Evolocumab + Colestyramin + LDL-Apherese	29 597,45 € - 81 085,63 €
Evolocumab + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 708,70 € - 81 196,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
LDL-Apherese	23 118,86 € - 67 459,60 €
<i>LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive mit Statin)</i>	
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ²	23 162,59 € - 67 529,24 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ² + Ezetimib	23 273,84 € - 67 640,49 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ² + Colestyramin	23 294,67 € - 68 413,42 €
LDL-Apherese ggf. + Simvastatin ² + Ezetimib + Colestyramin	23 405,92 € - 68 524,67 €
<i>LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)</i>	
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib	23 230,11 € - 67 570,85 €
LDL-Apherese ggf. + Colestyramin	23 250,94 € - 68 343,78 €
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib + Colestyramin	23 362,19 € - 68 455,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2022

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)
Evolocumab
(neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre)

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 07.07.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Evolocumab gemäß dem Beschluss vom 6. September 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Evolocumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. November 2021):

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie oder bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, 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 Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, 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 Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

- a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-171), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

- b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

- b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten 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 PatientInnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
ca. 760 bis 940 PatientInnen und Patienten
- a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
ca. 6 PatientInnen und Patienten
- b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
ca. 1 bis 2 PatientInnen und Patienten
- b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
ca. 1 bis 2 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 Repatha (Wirkstoff: Evolocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Mai 2022):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	5 887,03 € – 6 346,51 €
Simvastatin ²	43,73 € – 69,64 €
Colestyramin	132,08 € – 1 326,26 €
Ezetimib	111,25 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin)	
Evolocumab + Simvastatin ²	5 930,76 € – 6 416,15 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib	6 042,01 € – 6 527,40 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Colestyramin	6 062,84 € – 7 742,41 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Colestyramin + Ezetimib	6 174,09 € – 7 853,66 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin)	
Evolocumab + Ezetimib	5 998,28 € – 6 457,76 €
Evolocumab + Colestyramin	6 019,11 € – 7 672,77 €
Evolocumab + Colestyramin + Ezetimib	6 130,36 € – 7 784,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapie	
Simvastatin ²	43,73 € – 69,64 €
Colestyramin	132,08 € – 1 326,26 €
Ezetimib	111,25 €
Kombinationstherapien	

² Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Simvastatin dargestellt.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Simvastatin ² + Ezetimib	154,98 € – 180,89 €
Simvastatin ² + Colestyramin	175,81 € – 1 395,90 €
Simvastatin ² + Colestyramin + Ezetimib	287,06 € – 1 507,15 €
Ezetimib + Colestyramin	243,33 € – 1 437,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	5 887,03 € – 6 346,51 €
Simvastatin ²	43,73 € – 69,64 €
Ezetimib	111,25 €
Colestyramin	132,08 € – 1 326,26 €
LDL-Apherese	23 118,86 € – 67 459,60 €
Evolocumab + LDL-Apherese	29 005,89 € – 73 806,11 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin) inklusive LDL-Apherese	
Evolocumab + Simvastatin ² + LDL-Apherese	29 049,62 € – 73 875,75 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib + LDL-Apherese	29 160,87 € – 73 987,00 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 292,95 € – 75 313,26 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin) inklusive LDL-Apherese	
Evolocumab + Ezetimib + LDL-Apherese	29 117,14 € – 73 917,36 €
Evolocumab + Colestyramin + LDL-Apherese	29 137,97 € – 75 132,37 €
Evolocumab + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 249,22 € – 75 243,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
LDL-Apherese	23 118,86 € – 67 459,60 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (inklusive Statin)	
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ²	23 162,59 € – 67 529,24 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ² + Ezetimib	23 273,84 € – 67 640,49 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ² + Colestyramin	23 294,67 € – 68 855,50 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ² + Ezetimib + Colestyramin	23 405,92 € – 68 966,75 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib	23 230,11 € – 67 570,85 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Colestyramin	23 250,94 € – 68 785,86 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib + Colestyramin	23 362,19 € – 68 897,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



- b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	6 346,51 € – 12 741,85 €
Simvastatin ²	43,73 € – 69,64 €
Colestyramin	132,08 € – 884,18 €
Ezetimib	111,25 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin)	
Evolocumab + Simvastatin ²	6 390,24 € – 12 811,49 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib	6 501,49 € – 12 922,74 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Colestyramin	6 522,32 € – 13 695,67 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Colestyramin + Ezetimib	6 633,57 € – 13 806,92 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin)	
Evolocumab + Ezetimib	6 457,76 € – 12 853,10 €
Evolocumab + Colestyramin	6 478,59 € – 13 626,03 €
Evolocumab + Colestyramin + Ezetimib	6 589,84 € – 13 737,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapie	
Simvastatin ²	43,73 € – 69,64 €
Colestyramin	132,08 € – 884,18 €
Ezetimib	111,25 €
Kombinationstherapien	
Simvastatin ² + Ezetimib	154,98 € – 180,89 €
Simvastatin ² + Colestyramin	175,81 € – 953,82 €
Simvastatin ² + Colestyramin + Ezetimib	287,06 € – 1 065,07 €
Ezetimib + Colestyramin	243,33 € – 995,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab als Monotherapie	6 346,51 € – 12 741,85 €
Simvastatin ²	43,73 € – 69,64 €
Ezetimib	111,25 €
Colestyramin	132,08 € – 884,18 €
LDL-Apherese	23 118,86 € – 67 459,60 €
Evolocumab + LDL-Apherese	29 465,37 € – 80 201,45 €
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin) inklusive LDL-Apherese	
Evolocumab + Simvastatin ² + LDL-Apherese	29 509,10 € – 80 271,09 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib + LDL-Apherese	29 620,35 € – 80 382,34 €
Evolocumab + Simvastatin ² + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 752,43 € – 81 266,52 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin) inklusive LDL-Apherese	
Evolocumab + Ezetimib + LDL-Apherese	29 576,62 € – 80 312,70 €
Evolocumab + Colestyramin + LDL-Apherese	29 597,45 € – 81 085,63 €
Evolocumab + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	29 708,70 € – 81 196,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
LDL-Apherese	23 118,86 € – 67 459,60 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (inklusive Statin)	
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ²	23 162,59 € – 67 529,24 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ² + Ezetimib	23 273,84 € – 67 640,49 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ² + Colestyramin	23 294,67 € – 68 413,42 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Simvastatin ² + Ezetimib + Colestyramin	23 405,92 € – 68 524,67 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib	23 230,11 € – 67 570,85 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Colestyramin	23 250,94 € – 68 343,78 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib + Colestyramin	23 362,19 € – 68 455,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Evocolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2022 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 Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, ≥ 1



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, ≥ 10 bis < 18 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2022
- **Verfahrensstadium:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 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 2022-01-01-D-758)

Modul 1

(pdf 431,72 kB)

Modul 2

(pdf 583,05 kB)

Modul 3A

(pdf 1,62 MB)

Modul 3B

(pdf 1,41 MB)

Modul 4A

(pdf 4,92 MB)

Modul 4B

(pdf 3,04 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,84 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Evolocumab (Repatha)

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie oder bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH)

a1) Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren, 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

a2) Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b) Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)

b1) Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 und 11 Jahren, 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, ≥ 10 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Stand der Information: März 2021

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 01.04.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 886,23 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2022
 - Mündliche Anhörung: 09.05.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2022 per **E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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 **22.04.2022** 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 - Evolocumab - 2022-01-01-D-758*). 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 beigelegt 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 09.05.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evolocumab \(Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, ≥ 1](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.09.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Mai 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Amgen GmbH	22.04.2022
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	08.04.2022
Novartis Pharma GmbH	14.04.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2022
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.04.2022
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	22.04.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen GmbH						
Frau Andrea Friederich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Uwe Fraass	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Anja Tabbert-Zitzler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Alexandra Stein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Dr. Christiane Look	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Klaus Bornholdt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Julia Meinzinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Sven Klebs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Andrej Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Frau Andrea Bilgeri	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Christa Claes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche						

Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)						
Herr Prof. Dirk Müller-Wieland (DDG)	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Andreas Neu (AGPD)	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Frau Dr. Anja Vogt (DGFF)	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Prof. Karl Ottfried Schwab (DGKJ)	nein	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	22. April 2022
Stellungnahme zu	Evolocumab / Repatha®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basierend auf dem HAUSER-Studienprogramm wurde Evolocumab im November 2021 als wirksame und gut verträgliche neue Therapieoption für die vulnerablen Patientenpopulationen der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) und Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) neu zugelassen.</p> <p>Eine familiäre Hypercholesterinämie (FH) führt in einer großen Zahl der Fälle bereits im Kindesalter zu stark erhöhten Low-density Lipoprotein Cholesterin-(LDL-C) Werten. Die Lebenserwartung bei Patienten mit unbehandelter FH ist gegenüber vergleichbaren Patienten ohne diesen Gendefekt im Mittel um 16 Jahre verkürzt (Ray 2019, Schmidt 2020). In Folge der FH-Erkrankung kommt es sehr häufig frühzeitig zu atherosklerotischen Prozessen. Kardiale Ereignisse treten bei Patienten mit HeFH bereits ab der dritten Lebensdekade auf, das kardiovaskuläre Risiko der Patienten ist bis zu 20-fach erhöht. Bereits vor dem 20. Lebensjahr liegt bei Patienten mit HoFH häufig eine manifeste Atherosklerose vor. Unbehandelt führt eine HoFH in vielen Fällen vor dem 20. Lebensjahr zum Tod, wobei kardiale Ereignisse, bis hin zu tödlichen Herzinfarkten, bereits in frühester Kindheit auftreten können (Goldstein 1987, Klose 2014, Koletzko 1996, Nordestgaard 2013, Schmidt 2020, Schöb 2018).</p> <p>Die HoFH ist eine sehr seltene Erbkrankheit, von der in Deutschland jährlich nur ca. ein bis zwei Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) betroffen sind. Aufgrund dieser äußerst geringen Populationsgröße ist die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) in dieser Patientenpopulation nicht möglich. Ein Zusatznutzen wird daher, trotz der sehr guten LDL-C-Reduktion in</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Evolocumab wie folgt bewertet:</p> <p><u>a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>a2) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b1) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der nicht-vergleichenden Open-Label-Extension (OLE) HAUSER-OLE Studie, für die HoFH-Patienten nicht beansprucht.</p> <p>Für HeFH-Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Therapieoptionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft sind, leitet sich auf Basis der vergleichenden HAUSER-RCT-Studie ein geringer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ab:</p> <p>Unter Evolocumab zeigte sich für diese Patientenpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine deutliche und klinisch relevante Verringerung des LDL-C-Wertes in Woche 24 um 38,3 % vs. Placebo; • eine LDL-C-Zielwerterreichung < 135 mg/dl bei 73,0 % der Studienteilnehmer – um 54,6 % häufiger als unter Placebo; • eine dauerhafte Senkung des LDL-C-Wertes über 80 Wochen (HAUSER-OLE); • eine effektivere Senkung des LDL-C-Wertes ohne Beeinträchtigung der neurokognitiven Fähigkeiten bei Kindern und Jugendlichen; • ein gutes Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsprofil ohne Auftreten von neuen Sicherheitssignalen bei pädiatrischen Patienten. <p>Auch im Folgenden beziehen sich die in der Stellungnahme dargestellten Punkte, wenn nicht anders hervorgehoben, auf Patienten mit einer HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft worden sind.</p>	
<p>Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung bei pädiatrischen Patienten Pathologisch erhöhte LDL-C-Werte führen über längere Expositionszeiträume zu einer fortschreitenden Atherosklerose, welche die Hauptursache für vaskuläre Erkrankungen ist und mit einem stark erhöhten Risiko für</p>	<p>Bei dem Endpunkt „LDL-C-Wert“ handelt es sich um einen Laborwert, der nicht <i>per se</i> als patientenrelevanter Endpunkt, sondern als Surrogatparameter angesehen wird.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (beispielsweise Myokardinfarkt [MI] oder ischämischer Schlaganfall [IS]) einhergeht. Während Patienten mit HoFH oft schon im Kindesalter Symptome der Erkrankung zeigen, verläuft die HeFH bei Kindern und Jugendlichen häufig asymptomatisch. Das führt zu einer Unterdiagnose und -behandlung der betroffenen Patienten. Dementsprechend ist auch ein früh- bzw. rechtzeitiger Therapiebeginn zur Reduktion der pathologisch erhöhten LDL-C-Werte erheblich erschwert oder nicht mehr möglich. Die Messung von LDL-C-Werten bei Kindern und Jugendlichen ist somit entscheidend für eine (frühzeitige) Diagnose, insbesondere der HeFH (Sanin 2022).</p> <p>Mit Veröffentlichung der Ergebnisse der Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9-Inhibitoren (PCSK9i)-Outcome-Studien im März 2017 (FOURIER-Studie) und im März 2018 (ODYSEY-Outcome-Studie) wurde der Nachweis erbracht, dass die Therapie mit PCSK9i monoklonalen Antikörpern (PCSK9i-mAK) zu einer nachhaltigen Reduktion des LDL-C und dadurch insbesondere zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (vornehmlich hinsichtlich MI und IS) bei erwachsenen Patienten führen kann (Sabatine 2017, Schwartz 2018).</p> <p>Diese starke und konklusive Evidenzlage führte auch dazu, dass die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gemeinsam mit der Europäischen Gesellschaft für Atherosklerose (EAS) ein Konsenspapier publizierte, das die Kausalität zwischen der LDL-C-Reduktion und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse für die Behandlung mit PCSK9-Hemmern bestätigte und daher PCSK9i in den aktuellen ESC/EAS Leitlinien von 2019 empfiehlt (Ferenec 2017, Mach 2020).</p> <p>Die unter Evolocumab nachgewiesene Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen ist, durch die klinisch relevante und dauerhafte Senkung der LDL-C-Werte in der Studie HAUSER-RCT (primärpräventive Wirkung), auch auf</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pädiatrische Patienten übertragbar. Auch die physiologische Wirkung von Evolocumab ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar. Bei pädiatrischen Patienten ist somit ebenfalls die frühe und größtmögliche Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion über die Lebenszeit das primäre und patientenrelevante Therapieziel .	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fehlende Berücksichtigung der Besonderheiten einer pädiatrischen Patientenpopulation durch das IQWiG</p> <p>In seiner Dossierbewertung A21-171 vom 22. März 2022 diskutiert das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG), die für die Nutzenbewertung vorgelegten klinischen Studien zur pädiatrischen Population unter Anwendung derselben Kriterien, wie bereits in den vorangegangenen Verfahren zu erwachsenen Patienten mit (familiärer) Hypercholesterinämie. Es kommt daher zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen aus vergleichbaren Gründen nicht ableitbar wäre (G-BA 2016a, G-BA 2016b, G-BA 2016c, G-BA 2016d, G-BA 2016e, G-BA 2018a, G-BA 2018b, G-BA 2019a, G-BA 2019b, G-BA 2019c, G-BA 2021a, G-BA 2021b, G-BA 2021c, G-BA 2021d, G-BA 2021e, G-BA 2021f, G-BA 2021g). Dabei lässt es jedoch die Besonderheiten der in diesem Verfahren betrachteten pädiatrischen Patientenpopulation außer Acht:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aus ethischen und methodischen Gründen sind für die Erhebung von Langzeit-Outcomes-Daten zu pädiatrischen Patienten erforderliche Studien, wie bereits im Dossier erläutert, nicht umsetzbar (Nutzendossier Evolocumab 2021, Modul 3A). 	<p><u>a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HAUSER-RCT vor.</p> <p><u>Studie HAUSER-RCT</u></p> <p>Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie HAUSER-RCT untersuchte die Gabe von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen in Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer diagnostizierten heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeHF)¹.</p>

¹ Diagnose auf Basis genetischer Tests oder nach lokalen diagnostischen Kriterien: Simon-Broome Register Group, Dutch Lipid Clinic Network oder Make Early Diagnosis and Prevent Early Death.

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)
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Mit der HAUSER-RCT liegt eine RCT über 24 Wochen zu HeFH-Patienten vor, die dem klinischen Goldstandard zur Evidenzgenerierung entspricht und die eine valide Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit sowie des Zusatznutzens von Evolocumab in dieser vulnerablen Population ermöglicht. Mit der ergänzend dargestellten HAUSER-OLE Studie sind darüber hinaus Rückschlüsse zu Wirksamkeit und Sicherheit über 80 Wochen möglich. 3. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten ist für Kinder und Jugendliche in den relevanten Leitlinien oder Fachinformationen kein Eskalationsschema für Statine definiert, da nur begrenzte Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit von Statinen bei pädiatrischen Patienten vorliegt. 4. Die Definition der optimierten (d.h. maximal tolerierbaren) lipidsenkenden Therapie liegt somit alleinig im Ermessen des behandelnden Arztes und muss die patientenindividuellen Gegebenheiten, wie z.B. die körperliche Entwicklung des Kindes bzw. des Jugendlichen, berücksichtigen. 5. Daraus folgt, dass die maximal zugelassene Dosis eines Statins <u>nicht</u> mit der maximal tolerierbaren Dosis gleichgesetzt werden kann. Dem stimmt auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu. 	<p>Zum Screening mussten die Patientinnen und Patienten einen LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl im nüchternen Zustand aufweisen sowie ≥ 4 Wochen vor dem LDL-C-Screening mit einem zugelassenen Statin in stabiler Dosierung, die im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes keine weitere Intensivierung erfordert, behandelt worden sein. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine fettarme Diät einhalten und konnten zusätzlich mit weiteren lipidsenkenden Wirkstoffen, wie z. B. Ezetimib, Anionenaustauschern, Omega-3-Fettsäuren oder Niacin behandelt werden, sofern diese ≥ 4 Wochen bzw. bei einer Behandlung mit Fibraten ≥ 6 Wochen vor dem LDL-C-Screening in stabiler Dosierung angewendet wurden.</p> <p>Insgesamt wurden in die Studie HAUSER-RCT 158 Kinder und Jugendliche eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 (Evolocumab : Placebo) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen LDL-C-Wert zum Screening (< 160 mg/dl vs. ≥ 160 mg/dl) und Alter bei Randomisierung (< 14 Jahre und ≥ 14 Jahre).</p> <p>Die Behandlung in der Studie HAUSER-RCT erfolgte über 24 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des LDL-C-Wertes bis Woche 24. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.</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>Der Einfluss dieser Unterschiede im Vergleich zu erwachsenen Patienten auf die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evolocumab wird in den folgenden Abschnitten erläutert.</p>	<p>Nachfolgend konnten alle Kinder und Jugendlichen in die einarmige, offenen Extensionsstudie HAUSER-OLE wechseln und eine Behandlung mit Evolocumab erhalten.</p> <p><i>Vorthherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis nicht sichergestellt</i></p> <p>Die Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab in der vorliegenden Indikation bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis. Für Kindern ab 10 Jahren empfehlen nationale und europäische Leitlinien einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl^{2,3} bzw. ≤ 130 mg/dl⁴.</p> <p>In der Studie HAUSER-RCT wurden Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die zu Studienbeginn bereits mit Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin oder Simvastatin behandelt wurden. Dabei entsprach die Dosierung dieser Statine größtenteils nicht der maximal zulässigen Dosis für Kinder und Jugendlichen mit HeFH. Zum</p>

² Mach 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.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

³ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (2019), European Society of Cardiology: Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien,
https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf [Zugriff: 31.01.2022]

⁴ Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2015): S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> [Zugriff: 01.02.2022]

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>Beispiel wurde lediglich eine Patientin bzw. ein Patient mit der maximal zulässigen Dosis Atorvastatin (80 mg) behandelt, wohingegen die Mehrheit der Patientinnen und Patienten lediglich 10 mg oder 20 mg Atorvastatin erhalten haben. Zwar erforderte die Statintherapie nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers gemäß Einschlusskriterien keine weitere Intensivierung, jedoch liegen die Gründe, weshalb eine Intensivierung der Statintherapie trotz eines mittleren LDL-C-Wertes von 184 mg/dl zu Studienbeginn nicht erforderlich oder nicht möglich war, nicht vor. Auch etwaige Kriterien, anhand derer Prüferinnen und Prüfer eine Intensivierung der Statintherapie ausgeschlossen haben, sind nicht bekannt. Die vor Studienbeginn bei den Patientinnen und Patienten eingesetzte Statintherapie kann somit nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden. In den Fachinformationen und Leitlinien wird zu den Dosierungen der Statine bei Kindern und Jugendlichen darauf hingewiesen, dass die Dosis nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit zu titrieren bzw. anzupassen ist, um die entsprechenden Zielwerte zu erreichen. Daher wird davon ausgegangen, dass die zugelassene Maximaldosis nicht zwangsläufig auch der maximal tolerierten Dosis entspricht. Allerdings ist es ohne Angabe von Gründen nicht plausibel, dass die zugelassene tägliche Maximaldosis für Kinder und Jugendliche nur in Ausnahmefällen erreicht wurde. Daher ist für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt, dass</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>diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war.</p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Kinder und Jugendliche mit HeHF im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern festgelegt.</p> <p>In der Studie HAUSER-RCT erhielten fast alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der lipidsenkenden Therapie ein Statin (ausgenommen eine Patientin bzw. ein Patient im Kontrollarm mit Ezetimib-Monotherapie). Darüber hinaus erhielt ein geringer Anteil der Studienpopulation zusätzlich Ezetimib (13 %), Fischöl (4 %), Phytosterol Nos (1 %) oder Colesevelam (1 %) als Bestandteil der lipidsenkenden Therapie.</p> <p>Während des gesamten Studienverlaufs waren Anpassungen bzw. Optimierungen der lipidsenkenden Therapie sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm nicht vorgesehen. Vielmehr sollte die zu Studienbeginn bestehende Therapie unverändert</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>fortgeführt werden. Anpassungen der lipidsenkenden Therapie waren zwar bei klinischer Notwendigkeit gemäß Studienprotokoll möglich, wurden jedoch bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten durchgeführt. Zudem geht die Definition der klinischen Notwendigkeit aus den Studienunterlagen nicht hervor. Therapieanpassungen im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie, wie z. B. die Kombination der bestehenden lipidsenkenden Therapie mit einem zusätzlichen lipidsenkenden Wirkstoff, ein Wirkstoffwechsel oder Dosisanpassungen, waren somit in der Studie HAUSER-RCT nicht möglich. Darüber hinaus wurden die Prüferinnen und Prüfer in der Studie ab Randomisierung bis zu 12 Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation oder Beendigung der Studie u. a. gegenüber den Lipidparametern verblindet. Insbesondere der LDL-C-Wert stellt jedoch einen relevanten Lipidparameter zur Therapiesteuerung in der vorliegenden Indikation dar, sodass eine zielwertorientierte Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie HAUSER-RCT gar nicht möglich war. Die fehlende Therapieanpassung spiegelt sich ebenfalls in den Studienergebnissen zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wieder: zu Studienbeginn lagen die LDL-C-Werte im Mittel bei 184 mg/dl und diese blieben im Kontrollarm über den gesamten Studienverlauf nahezu unverändert, wobei im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe von Evolocumab eine weitere Senkung der LDL-C-Werte erreicht wurde.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die zu Studienbeginn liegenden LDL-C-Werte lagen außerhalb des Zielbereichs, sodass eine Optimierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für einen adäquaten Vergleich wäre es hingegen erforderlich gewesen, im Studienverlauf weitere Maßnahmen zur Reduktion der LDL-C-Werte im Kontrollarm zu ergreifen, wie z. B. Dosisanpassungen bzw. Dosisescalation, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkers oder auch den Wechsel auf ein anderes lipidsenkendes Regime.</p> <p>Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Da zum einen in der Studie HAUSER-RCT für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war und zum anderen die vom G-BA</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe, nicht umgesetzt wurde, kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.
S. 15, Z. 7-14	<p>Tatsächlich notwendige vs. vom IQWiG geforderte Studiendauer bei Studien zur familiären Hypercholesterinämie in der pädiatrischen Population</p> <p>Argumentation des IQWiG:</p> <p>„(...) es wird analog zu vorangegangenen Dossierbewertungen in der Indikation Hypercholesterinämie eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten als erforderlich angesehen. Die Behandlung mit Evolocumab dient der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Evolocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können, ist daher eine längere Beobachtungsdauer als die vom pU in den Einschlusskriterien festgelegten 12 Wochen bzw. in der Studie HAUSER-RCT erfolgten 24 Wochen notwendig.“</p>	<p>Hypercholesterinämie stellt eine chronische Erkrankung dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelmäßig erforderlich.</p> <p>Für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation ist die Dauer der Studie HAUSER RCT jedoch nicht geeignet.</p> <p>Vorliegend war jedoch die Studiendauer kein alleiniger Grund für die Entscheidung des G-BA, dass die Studie HAUSER RCT für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden kann: Da zum einen in der Studie HAUSER-RCT für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschätzung Amgen:</p> <p>Das IQWiG begründet seine Ablehnung von Studien mit einer Dauer < 12 Monate in dieser Indikation weder inhaltlich noch formal und verweist lediglich auf die chronische Natur der FH. In den vorangegangenen Verfahren (G-BA 2016a, G-BA 2016b, G-BA 2016e, G-BA 2021c, G-BA 2021g) wurde sowohl von den pharmazeutischen Unternehmen als auch den Fachgesellschaften ausführlich diskutiert, warum eine Studiendauer von mind. 12 Wochen zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes der LDL-C-Reduktion ausreichend ist.</p> <p>In der aktuellen Version des IQWiG Methodenpapiers Version 6.1 (IQWiG 2022) verweist das IQWiG „<i>bezüglich des Auswahlkriteriums Mindeststudiendauer</i>“ auf die indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „<i>Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders</i>“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ist hierbei für die FH ausschlaggebend. Dort wird zur Studiendauer festgehalten: <i>“Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response.”</i> (EMA 2016) • Im „<i>Paediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid</i> 	<p>der Zulassung überhaupt angezeigt war und zum anderen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe, nicht umgesetzt wurde, kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>disorders</i>“ der EMA-Leitlinie heißt es zudem: <i>“6.3 Confirmatory Therapeutic Studies – These will mostly be controlled studies lasting three to six months that will usually be followed by an open label extension for 1 year.”</i> (EMA 2013).</p> <p>Somit sieht die EMA-Leitlinie bei bekanntem Wirkmechanismus eine Mindeststudiendauer von drei Monaten als ausreichend an, bei Kindern spezifisch drei bis sechs Monate.</p> <p>Der Wirkmechanismus von Evolocumab ist bekannt (Mullard 2012, Seidah 2013, Urban 2013). Die Studiendauer der HAUSER-RCT entspricht mit 24 Wochen sogar der oberen Grenze der EMA-Empfehlung von sechs Monaten. Die ebenfalls dargestellte HAUSER-OLE Studie erfüllt mit 80 Wochen die EMA-Empfehlung einer ergänzenden OLE und geht über die geforderte Dauer von einem Jahr deutlich hinaus. Sie bestätigt die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evolocumab bei pädiatrischen Patienten.</p> <p>Zudem konstatiert das IQWiG ebenfalls im Methodenpapier Version 6.1: <i>„einzelne Aspekte des Nutzens bzw. Schadens können aber durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden“</i>. Auch der oben zitierten EMA-Leitlinie ist zu entnehmen, dass die notwendige Studiendauer endpunktspezifisch zu betrachten ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei dem hier diskutierten patientenrelevanten Endpunkt der LDL-C-Reduktion lässt sich ein deutlicher Effekt bereits nach 	

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>12 Wochen über alle Populationen hinweg beobachten, der auch nachhaltig zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt (DGK 2019, Mach 2020, Sabatine 2017, Schwartz 2018).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der biologische Mechanismus der LDL-C Reduktion durch PCSK9-Inhibition ist bei Kindern und Jugendlichen der Gleiche, wie bei erwachsenen Patienten. Die biologische Funktionsweise des LDL-C-Rezeptors ist beim Kind ebenfalls bereits voll ausgebildet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich die Kinetik der PCSK9-Inhibition beim Kind unterscheidet und somit eine längere Beobachtungszeit als bei erwachsenen Patienten notwendig wäre. • Auch bei der vorliegenden Zulassungserweiterung sieht die EMA eine Studiendauer von 24 Wochen als angemessen an, um die LDL-C-Senkung zu bewerten (EMA 2021). • Ebenso stellten die Fachexperten, beispielsweise in der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Bempedoinsäure, fest, dass bei Studien zur LDL-C-Reduktion bereits nach sechs bis acht Wochen ein verlässlicher Responsebereich erreicht wird und daher schon Studienprogramme mit 12 Wochen Dauer zuverlässige Aussagen erlauben. Es gibt nach ihrer Aussage keine pharmakologische Rationale, welche die abschließende Betrachtung der LDL-C-Senkung erst nach mindestens einem Jahr notwendig macht (G-BA 2021d). • In der zusammenfassenden Dokumentation zu dem Alirocumab-Verfahren von 2016 hält der G-BA zudem fest, dass eine zu kurze 	

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>Studiendauer kein <i>alleiniger</i> Ausschlussgrund sein kann und vor dem Hintergrund einer Dauertherapie eine längere Studiendauer in diesem Indikationsgebiet lediglich empfohlen wird (G-BA 2016e).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zudem wird bei anderen chronischen Stoffwechselerkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2, seitens des IQWiG und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eine kürzere Studiendauer als 12 Monate akzeptiert (IQWiG 2016, IQWiG 2019). <p>Fazit: Die vom IQWiG geforderte Mindeststudiendauer von ≥ 12 Monaten ist nicht nachvollziehbar. Die relevanten Leitlinien der EMA, die Gesamtdatenlage zur LDL-C-Reduktion durch PCSK9-mAK und die Einschätzungen der klinischen Experten zeigen eindeutig auf, dass Studien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen ausreichen, um die Effekte von Evolocumab auf den patientenrelevanten Endpunkt der LDL-C-Reduktion zu bewerten. Somit ist die Studie HAUSER-RCT mit 24 Wochen Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen. Die ergänzende Darstellung der HAUSER-OLE Studie mit 80 Wochen Studiendauer bestätigt zudem die gute Wirksamkeit und</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verträglichkeit von Evolocumab über einen deutlich längeren Therapiezeitraum.	
S. 15, Z. 16-18 S. 15,	<p>Vermeintlich falsche Patientenpopulation – Vortherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis laut IQWiG nicht sichergestellt Dieser Standpunkt des IQWiG ist vergleichbar zu dessen Einwänden bei der Umsetzung der ZVT. Unterscheidend ist hier lediglich der Zeitpunkt der Betrachtung: vor Studienbeginn (Einwände zu der Patientenpopulation) oder während der Studie (Einwände zu der Umsetzung der ZVT). Daher wird im Folgenden nur auf die Voraussetzungen zum Einschluss der Patienten in die HAUSER-RCT eingegangen. Weitere hier ebenfalls relevante Aspekte werden ausführlich im nächsten Abschnitt IV. „Definition und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der HAUSER-RCT“ dargelegt.</p> <p>Argumentation des IQWiG:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis.“ (...) 	<p>Siehe auch Ausführungen zum Punkt „Fehlende Berücksichtigung der Besonderheiten einer pädiatrischen Patientenpopulation durch das IQWiG“.</p> <p><i>Vortherapie mit maximal tolerierbarer Statindosis nicht sichergestellt</i></p> <p>Die Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab in der vorliegenden Indikation bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, ist gemäß Zulassung das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis. Für Kindern ab 10 Jahren empfohlen</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Z. 21-27 S. 15-16 Z. 27-2	<p>2. (...) „In der Studie HAUSER-RCT wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn bereits mit Atorvastatin (N = 68), Rosuvastatin (N = 51), Pravastatin (N = 19), oder Simvastatin (N = 18) behandelt wurden. Dabei entsprach die Dosierung dieser Statine größtenteils nicht der maximal zulässigen Dosis für Kinder mit HeFH. Zum Beispiel wurde lediglich 1 Patientin bzw. Patient jeweils mit der maximal zulässigen Dosis Atorvastatin (80 mg) behandelt, wohingegen die Mehrheit der Patientinnen und Patienten lediglich 10 mg (N = 20) oder 20 mg (N = 31) erhalten haben.“</p> <p>3. Gemäß Einschlusskriterien erforderte die Statintherapie nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zwar keine weitere Intensivierung. Gründe, weshalb eine Intensivierung der Statintherapie trotz eines mittleren LDL-C-Wertes von 184 mg/dl zu Studienbeginn nicht erforderlich oder nicht möglich war, liegen allerdings nicht vor. Auch etwaige Kriterien, anhand derer Prüffärztinnen und Prüffärzte eine Intensivierung der Statintherapie ausgeschlossen haben, sind nicht bekannt. Die vor Studienbeginn</p>	<p>nationale und europäische Leitlinien einen LDL-C-Wert < 135 mg/dl^{5,6} bzw. ≤ 130 mg/dl⁷.</p> <p>In der Studie HAUSER-RCT wurden Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die zu Studienbeginn bereits mit Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin oder Simvastatin behandelt wurden. Dabei entsprach die Dosierung dieser Statine größtenteils nicht der maximal zulässigen Dosis für Kinder und Jugendlichen mit HeFH. Zum Beispiel wurde lediglich eine Patientin bzw. ein Patient mit der maximal zulässigen Dosis Atorvastatin (80 mg) behandelt, wohingegen die Mehrheit der Patientinnen und Patienten lediglich 10 mg oder 20 mg Atorvastatin erhalten haben. Zwar erforderte die Statintherapie nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes gemäß Einschlusskriterien keine weitere Intensivierung, jedoch liegen die Gründe, weshalb eine Intensivierung der Statintherapie trotz eines mittleren LDL-C-Wertes von 184 mg/dl zu Studienbeginn nicht erforderlich oder nicht möglich war, nicht vor. Auch etwaige Kriterien, anhand derer Prüffärztinnen und Prüffärzte eine Intensivierung der Statintherapie ausgeschlossen haben, sind nicht</p>

⁵ Mach 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.

<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

⁶ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufrorschung (2019), European Society of Cardiology: Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien, https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf [Zugriff: 31.01.2022]

⁷ Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2015): S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> [Zugriff: 01.02.2022]

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><i>bei den Patientinnen und Patienten eingesetzte Statintherapie kann somit nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden. Zwar entspricht die zugelassene Maximaldosis nicht zwangsläufig auch der maximal tolerierten Dosis (siehe Abschnitt 2.2), jedoch ist es ohne Angabe von Gründen nicht plausibel, dass die zugelassene tägliche Maximaldosis für Kinder und Jugendliche nur in Ausnahmefällen erreicht wurde. Für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist somit nicht sichergestellt, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurde und eine Therapie mit Evolocumab überhaupt angezeigt war.“</i></p> <p>Einschätzung Amgen: Zu 1.: Voraussetzung für die Behandlung mit Evolocumab und Einschluss von Patienten in die HAUSER-RCT Entsprechend der Fachinformation (Amgen 2022) wird Evolocumab bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH im Alter von 10 Jahren und älter 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. 	<p>bekannt. Die vor Studienbeginn bei den Patientinnen und Patienten eingesetzte Statintherapie kann somit nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden. In den Fachinformationen und Leitlinien wird zu den Dosierungen der Statine bei Kindern und Jugendlichen darauf hingewiesen, dass die Dosis nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit zu titrieren bzw. anzupassen ist, um die entsprechenden Zielwerte zu erreichen. Daher wird davon ausgegangen, dass die zugelassene Maximaldosis nicht zwangsläufig auch der maximal tolerierten Dosis entspricht. Allerdings ist es ohne Angabe von Gründen nicht plausibel, dass die zugelassene tägliche Maximaldosis für Kinder und Jugendliche nur in Ausnahmefällen erreicht wurde. Daher ist für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Studienprotokoll / -bericht der HAUSER-RCT ist festgehalten, dass für die Studienteilnahme geeignete Patienten eine bereits optimierte lipidsenkende Therapie entsprechend dem Therapiestandard und lokal gültiger Leitlinien erhalten mussten:</p> <p><i>„Eligible subjects were males and females 10 to 17 years of age with a diagnosis of HeFH and receiving optimized standard of care lipid lowering therapy per locally applicable guidelines. (...) Subjects were required to be on a low-fat diet and must be receiving optimized background lipid-lowering therapy which included a statin at optimal dose as determined by the managing physician and not requiring uptitration in the opinion of the investigator. Lipid-lowering therapy had to be stable for ≥ 4 weeks prior to screening.”</i> (Amgen 2021).</p> <p>Diese, bereits bei Einschluss in die Studie patientenindividuell optimierte, lipidsenkende Therapie umfasste eine fettarme Diät, sowie ein Statin in optimierter Dosis, entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes. Die optimierte Statindosis bedurfte zudem, nach Einschätzung des Prüf arztes, keiner weiteren Auftitration. Da für Kinder und Jugendliche keine eindeutigen Kriterien zur Therapieeskalation festgelegt sind, ist hier insbesondere die Einschätzung des behandelnden Arztes maßgeblich, dabei sind patientenindividuelle Faktoren zu berücksichtigen. Zudem sind Therapie- und Dosierungsempfehlungen für erwachsene Patienten nicht direkt auf Kinder und Jugendliche übertragbar.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin war als Einschlusskriterium definiert, dass Patienten trotz optimierter lipidsenkender Therapie nüchtern einen LDL-C-Wert von ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) zum Zeitpunkt des Screenings haben mussten: <i>Fasting LDL-C had to be ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) (...) as determined by the central laboratory at screening.</i> (Amgen 2021).</p> <p>Somit erfüllten die Einschlusskriterien der HAUSER-RCT exakt die in der Fachinformation festgehaltenen Voraussetzungen zur Behandlung mit Evolocumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Patienten erhielten eine bereits patientenindividuell optimierte lipidsenkende Therapie mit mindestens einem Statin in optimierter (d.h. maximal tolerierbarer) Dosierung. - Trotz der bereits optimierten lipidsenkenden Therapie über mind. vier Wochen vor Einschluss wurden die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht (LDL-C-Werte ≥ 130 mg/dl). <p>Zu 2.: Einsatz von Statinen unterhalb zugelassenen Maximaldosis Die in der HAUSER-RCT eingesetzten Statindosierungen sind in Tabelle 4-14 des Modul 4A aufgeführt (Nutzendossier Evolocumab 2021, Modul 4A). Die dort verwendete Klassifizierung der Statinintensität entspricht der gemeinsamen Klassifikation des <i>American College of Cardiology (ACC)</i> und der <i>American Heart Association (AHA)</i> und basiert auf Dosierungen und</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Intensitäten für <u>Erwachsene</u>. Eine vergleichbare Klassifizierung für Kinder und Jugendliche ist nicht festgelegt.</p> <p>A. Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Statinen ist aufgrund der limitierten Datenlage in dieser Population stets eine Nutzen-Risikoabwägung durch den Arzt zu treffen. Hierbei spielen, neben möglichen unerwünschten Ereignissen (beispielsweise Leber- oder Muskelnebenwirkungen), auch qualitative Abschätzungen wie die Entwicklung des Hormonstatus, Tanner-Stadiums und die Robustheit gegenüber muskelassoziierten Beschwerden und Symptomen eine Rolle. Nach wie vor kann nicht ausgeschlossen werden, ob sich hohe Statindosierungen beim Kind negativ auf das Wachstum und die strukturelle Integrität von z.B. Muskel- und hepatischem- bzw. endokrin aktivem Gewebe auswirken könnten. Ebenso ist nicht hinreichend evaluiert, ob Statin-Nebenwirkungen – im gleichen Ausmaß wie dies bei Erwachsenen der Fall ist – reversibel sind. Auch gibt es keine klassischen und hinreichenden Dosisfindungsstudien zu Statinen bei Kindern und Jugendlichen, sodass diese, unter Berücksichtigung aller Unsicherheiten, oft nicht direkt eskalierend oder mit der maximal zugelassenen Statindosis behandelt werden (Wagner 2016).</p> <p>Darüber hinaus ist bekannt, dass die Verdoppelung einer Statindosis nur zu einer moderaten zusätzlichen LDL-C-Reduktion um weitere rund sechs Prozent führt („Rule of Six“) (Nicholls 2010). Auch bei pädiatrischen Patienten wurde beschrieben, dass niedrige</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>Statindosierungen für einen großen Anteil der mittleren möglichen LDL-C-Reduktion durch Statine insgesamt verantwortlich sind. So zeigten Dirisamer et al., dass die niedrigste eingesetzte Simvastatin-Dosierung (5 mg pro Tag) ca. 70 % der mittleren LDL-C-Reduktion durch die höchste ebenfalls geprüften Dosierung (20 mg pro Tag) bereits erklärte (25 % LDL-C-Reduktion bei 5 mg Simvastatin/Tag vs. 36 % LDL-C-Reduktion bei 20 mg Simvastatin/Tag) (Dirisamer 2003).</p> <p>Daher sind bei Kindern und Jugendlichen grundsätzlich (optimierte) Statindosierungen auch unterhalb der maximal zugelassenen Dosierung im individuellen Fall in Betracht zu ziehen.</p> <p>Aus Abbildung 1 ist ersichtlich, dass 80 % der Patienten in der HAUSER-RCT zur Baseline bereits ein Statin in hoher oder moderater Intensität erhielten.</p>	

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Statinintensität innerhalb der optimierten lipidsenkenden Therapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – a1) Patientenpopulation

Statinintensität gemäß ACC / AHA-Klassifizierung ^a , n (%)	Evolocumab + LLT (N = 104)	Placebo + LLT (N = 53)
Hohe ^b Statinintensität	19 (18,3)	7 (13,2)
Moderate ^c Statinintensität	63 (60,6)	35 (66,0)
Geringe ^d Statinintensität	21 (20,2)	10 (18,9)
Unbekannte ^e Statinintensität	1 (1,0)	0 (0,0)

a: Die Einteilung der Statinintensität fand gemäß ACC / AHA-Klassifikation statt und basiert auf Dosierungen und Intensitäten für Erwachsene.

b: Eine hohe Statinintensität ist definiert als ≥ 40 mg Atorvastatin, ≥ 20 mg Rosuvastatin oder ≥ 80 mg Simvastatin, jeweils einmal täglich.

c: Eine moderate Statinintensität ist definiert als 10 bis < 40 mg Atorvastatin, fünf bis < 20 mg Rosuvastatin, 20 bis < 80 mg Simvastatin, ≥ 40 mg Pravastatin, ≥ 40 mg Lovastatin, 80 mg Fluvastatin oder \geq zwei mg Pitavastatin, jeweils einmal täglich.

d: Eine niedrige Statinintensität ist definiert als < 10 mg Atorvastatin, $<$ fünf mg Rosuvastatin, < 20 mg Simvastatin, < 40 mg Pravastatin, < 40 mg Lovastatin, < 80 mg Fluvastatin oder $<$ zwei mg Pitavastatin, jeweils einmal täglich.

e: Eine unbekanntes Statinintensität ist definiert als eine abweichende Dosishäufigkeit bzw. Dosierung, mittels welcher die tägliche Gesamtdosis in mg nicht abgeleitet werden kann.

Für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie je Patient ist ausschließlich die Verträglichkeit des Patienten und die Einschätzung des Arztes entscheidend. Dies bedeutet, dass die maximal tolerierte Dosis eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann und somit auch eine bereits optimierte Therapie keine weitere Therapieintensivierung erfordern muss.

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; LLT: Optimierte lipidsenkende Therapie (Lipid Lowering Therapy); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung.

Quelle: [Amgen 2021b]

Abbildung 1: Tabelle 4-14 aus Dossier: Charakterisierung der Statinintensität innerhalb der optimierten lipidsenkenden Therapie - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Patientenpopulation a1).

Zu 3.: Die zugelassene Maximaldosis entspricht nicht zwangsläufig der maximal tolerierbaren Dosis

Wie das IQWiG selbst feststellt, entspricht die **zugelassene Maximaldosis nicht** zwangsläufig einer **maximal tolerierbaren** Statindosis. Der Fokus auf die maximal zugelassenen Statindosierungen ist daher weder zweckmäßig noch medizinisch begründbar.

B. Wie dargestellt, erhielten alle Patienten in der HAUSER-RCT bereits zu Studienbeginn eine optimierte (d.h. maximal tolerierbare) lipidsenkende Therapie nach Maßgabe ihrer Ärzte, basierend auf deren

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>medizinischer Expertise. Somit war, entgegen der Aussage des IQWiG, durch das Studiendesign der HAUSER-RCT gesichert, dass für die eingeschlossenen Patienten eine Therapie mit Evolocumab entsprechend der Zulassung und gültigen Fachinformation angezeigt war.</p> <p>Fazit: In der HAUSER-RCT war die Vortherapie mit einer optimierten (d.h. maximal tolerierten) Statindosis sichergestellt. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht daher der zugelassenen Population für Evolocumab.</p> <p>C. Die Studie HAUSER-RCT ist somit für die Nutzenbewertung geeignet und zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	
	<p>Definition und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der HAUSER-RCT Wie auch in Abschnitt III. erläutert, sind die Einwände des IQWiG zu der Umsetzung der ZVT in der HAUSER-RCT inhaltlich vergleichbar zu denen bei der eingeschlossenen Patientenpopulation. Daher wird im Folgenden nur auf die Umsetzung der ZVT in der HAUSER-RCT eingegangen. Weitere, hier ebenfalls relevante Aspekte, wurden im vorangegangenen Abschnitt III. dargestellt.</p> <p>Argumentation des IQWiG:</p>	<p>Siehe auch Ausführungen zum Punkt „Fehlende Berücksichtigung der Besonderheiten einer pädiatrischen Patientenpopulation durch das IQWiG“.</p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Kinder und Jugendliche mit HeHF im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p>

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. 12 Z. 17-39	<p>Das IQWiG äußert in seiner Nutzenbewertung, dass die ZVT in der HAUSER-RCT nicht adäquat und nicht entsprechend den Vorgaben des G-BA umgesetzt wurde und die Studie daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>„Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht. Zwar wird dem pU zugestimmt, dass eine maximal tolerierte Dosis nicht grundsätzlich mit der zugelassenen Höchstdosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann. Es existieren für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch klare Empfehlungen für eine Therapieeskalation in Abhängigkeit von den Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Werten. So wird in den Fachinformationen diverser Statine der zugelassene Dosierungsbereich für Kinder und Jugendliche definiert und darauf hingewiesen, dass die Dosis nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit zu titrieren bzw. anzupassen ist. Auch die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) / European Atherosclerosis Society (EAS) empfiehlt, dass bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie die Behandlung mit einer niedrigen Statindosis begonnen und anschließend eskaliert werden soll, bis das Therapieziel (LDL-C-Werte < 135 mg/dl) erreicht ist. Die S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt für pädiatrische Patientinnen und Patienten ebenfalls die Auftitration von Statinen nach individuellem Ansprechen und</i> 	<p>Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern festgelegt.</p> <p>In der Studie HAUSER-RCT erhielten fast alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der lipidsenkenden Therapie ein Statin (ausgenommen eine Patientin bzw. ein Patient im Kontrollarm mit Ezetimib-Monotherapie). Darüber hinaus erhielt ein geringer Anteil der Studienpopulation zusätzlich Ezetimib (13 %), Fischöl (4 %), Phytosterol Nos (1 %) oder Colesevelam (1 %) als Bestandteil der lipidsenkenden Therapie.</p> <p>Während des gesamten Studienverlaufs waren Anpassungen bzw. Optimierungen der lipidsenkenden Therapie sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm nicht vorgesehen. Vielmehr sollte die zu Studienbeginn bestehende Therapie unverändert fortgeführt werden. Anpassungen der lipidsenkenden Therapie waren zwar bei klinischer Notwendigkeit gemäß Studienprotokoll möglich, wurden jedoch bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten durchgeführt. Zudem geht die Definition der klinischen Notwendigkeit aus den Studienunterlagen nicht hervor. Therapieanpassungen im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie, wie z. B. die Kombination der bestehenden lipidsenkenden Therapie mit einem zusätzlichen lipidsenkenden Wirkstoff, ein Wirkstoffwechsel oder Dosisanpassungen, waren somit in der Studie HAUSER-RCT nicht</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 16 Z. 10-14</p> <p>S. 16, Z. 15-20</p> <p>S. 16, Z. 20-29</p>	<p><i>Verträglichkeit in Abhängigkeit von den LDL-C-Werten. (...) Darüber hinaus weist der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit darauf hin, dass 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 entspricht.“</i></p> <p>2. (...) „Insgesamt umfasste die lipidsenkende Therapie in der Studie HAUSER-RCT bei fast allen Patientinnen und Patienten 1 Statin (ausgenommen 1 Patientin bzw. Patient im Placeboarm mit Ezetimib-Monotherapie). Darüber hinaus erhielt ein geringer Anteil der Studienpopulation zusätzlich Ezetimib (13 %), Fischöl (4 %), Phytosterol Nos (1 %) oder Colesevelam (1 %) als Bestandteil der lipidsenkenden Therapie.</p> <p>3. Anpassungen der lipidsenkenden Therapie waren weder zu Studienbeginn noch im weiteren Studienverlauf vorgesehen. Vielmehr sollte die zu Studienbeginn bestehende Therapie unverändert fortgeführt werden. Zwar waren Anpassungen bei klinischer Notwendigkeit gemäß Studienprotokoll möglich, allerdings bleibt zum einen unklar, wie die klinische Notwendigkeit definiert ist und zum anderen wurden diese Anpassungen auch bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten durchgeführt.</p> <p>4. Therapieanpassungen im Sinne einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie, wie z. B. die Kombination der</p>	<p>möglich. Darüber hinaus wurden die Prüferinnen und Prüfer in der Studie ab Randomisierung bis zu 12 Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation oder Beendigung der Studie u. a. gegenüber den Lipidparametern verblindet. Insbesondere der LDL-C-Wert stellt jedoch einen relevanten Lipidparameter zur Therapiesteuerung in der vorliegenden Indikation dar, sodass eine zielwertorientierte Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie HAUSER-RCT gar nicht möglich war. Die fehlende Therapieanpassung spiegelt sich ebenfalls in den Studienergebnissen zur prozentualen Veränderung des LDL-C-Wertes wieder: zu Studienbeginn lagen die LDL-C-Werte im Mittel bei 184 mg/dl und diese blieben im Kontrollarm über den gesamten Studienverlauf nahezu unverändert, wobei im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe von Evolocumab eine weitere Senkung der LDL-C-Werte erreicht wurde. Die zu Studienbeginn liegenden LDL-C-Werte lagen außerhalb des Zielbereichs, sodass eine Optimierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für einen adäquaten Vergleich wäre es hingegen erforderlich gewesen, im Studienverlauf weitere Maßnahmen zur Reduktion der LDL-C-Werte</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16, Z. 30-35	<p><i>bestehenden lipidsenkenden Therapie mit einem zusätzlichen lipidsenkenden Wirkstoff, ein Wirkstoffwechsel oder Dosisanpassungen, waren somit in der Studie HAUSER-RCT nicht möglich. Darüber hinaus wurden Prüferinnen und Prüfer in der Studie HAUSER-RCT ab der Randomisierung bis zu 12 Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation oder Beendigung der Studie u. a. gegenüber den Lipidparametern verblindet. Insbesondere der LDL-C-Wert stellt jedoch einen relevanten Lipidparameter zur Therapiesteuerung in der vorliegenden Indikation dar, sodass eine zielwertorientierte Therapie nach Maßgabe des Arztes bzw. der Ärztin in der Studie HAUSER-RCT gar nicht möglich gewesen wäre.</i></p> <p>5. <i>Die fehlende Umsetzung der maximal tolerierten medikamentösen Therapie spiegelt sich ebenfalls in den Studienergebnissen zur prozentualen Veränderung des LDL-C Wertes wider: im Placeboarm zeigt sich über den gesamten Studienverlauf ein nahezu unveränderter LDL-C-Wert (siehe Abbildung 1). Aufgrund der zu Studienbeginn außerhalb des Zielbereichs liegenden LDL-C-Werte wäre eine Optimierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten jedoch angezeigt gewesen.“</i></p> <p>Einschätzung Amgen:</p>	<p>im Kontrollarm zu ergreifen, wie z. B. Dosisanpassungen bzw. Dosiseskulation, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkens oder auch den Wechsel auf ein anderes lipidsenkendes Regime.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu 1.: Definition der maximal tolerierbaren Statindosis bei pädiatrischen Patienten</p> <p>Für Kinder und Jugendliche ist – im Gegensatz zu erwachsenen Patienten – keine klare Therapieeskalation definiert. Das IQWiG beschreibt in der Nutzenbewertung die in den Leitlinien enthaltenen Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche. Dort finden sich grundlegende Empfehlungen für eine initiale Behandlung mit einer niedrigen Statindosis und anschließender Therapieoptimierung, bis das Therapieziel von LDL-C-Werten < 135 mg/dl erreicht ist. Auch in den Leitlinien ist jedoch, im Gegensatz zu erwachsenen Patienten, kein Therapieeskalationsschema definiert. So kann für einen pädiatrischen Patienten auch bereits eine niedrige bis moderate Statindosierung der maximal tolerierbaren Dosierung entsprechen.</p> <p>Die Entscheidung, ob eine patientenindividuell optimierte Therapie und damit auch maximal tolerierbare Statindosierung erreicht ist, obliegt daher, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, dem behandelnden Arzt.</p> <p>Schon im Verfahren zu Alirocumab von 2016 stellte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in ihrer Stellungnahme fest, dass Patienten in der klinischen Praxis nicht selten geringe oder geringere Statindosierungen als die maximal zugelassene Dosierung vertragen. Mit der „maximal verträglichen Statintherapie“</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>könne nur eine individuelle, maximal verträgliche Therapie gemeint sein (G-BA 2016e).</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die maximal tolerierbare Statindosis im Allgemeinen und insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, individuell durch den behandelnden Arzt unter Nutzen-Risikoabwägung festzulegen ist. In der Studie HAUSER-RCT erhielten 80 % der Patienten zur Baseline bereits ein Statin in hoher oder moderater Intensität (basierend auf der ACC / AHA-Klassifikation für erwachsene Patienten, vgl. auch Abschnitt III.).</p> <p>Zu 2.: Einsatz weiterer lipidsenkender Therapien in der HAUSER-RCT Zusätzlich zu einem Statin konnten zur Optimierung der lipidsenkenden Therapie in der HAUSER-RCT weitere Lipidsenker wie beispielweise Ezetimib eingesetzt werden. Auch für diese ist jedoch die Datenlage bei Kindern und Jugendlichen sehr begrenzt. Das IQWiG stellt dar, dass in der HAUSER-RCT nur 13 % der Patienten Ezetimib zusätzlich zu einem Statin erhielten. Jedoch hat Ezetimib, laut den klinischen Experten, auch im heutigen deutschen Behandlungsalltag kaum Versorgungsrelevanz, mit einem Anteil von < 5 % an den ärztlichen Verschreibungen (G-BA 2021c).</p> <p>Zu 3.: Klinische Notwendigkeit der Anpassung in der HAUSER-RCT Zu Studienbeginn erhielten die Patienten bereits eine individuell optimierte (d.h. maximal tolerierbare) Therapie nach Maßgabe ihres</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>Arztes, wie in Abschnitt III. dargestellt. Eine weitere Auftitration war aus Sicht des Prüfarztes nicht notwendig. Da bei Kindern und Jugendlichen keine eindeutige Therapieeskalation definiert ist, war eine entsprechende Dokumentation zudem nicht möglich.</p> <p>Eine klinische Notwendigkeit zur Anpassung ergibt sich somit ebenfalls aus der Einschätzung des behandelnden Arztes. Bei keinem Patienten wurde eine solche Notwendigkeit zur Anpassung durch den Arzt gesehen.</p> <p>zu 4.: Dynamische Anpassbarkeit der lipidsenkenden Therapie und Entblindung der LDL-C-Werte</p> <p>Die vom IQWiG gestellten Forderungen zur dynamischen Anpassbarkeit der begleitenden lipidsenkenden Therapie im Studienverlauf, sowie der LDL-C-Wert orientierten Behandlung – und der damit einhergehenden Entblindung der Prüfarzte mit Blick auf die LDL-C-Werte der Patienten – sind grundsätzlich mit erheblichen methodischen Einschränkungen verbunden und können zu einer verminderten internen Validität und Aussagekraft eines RCT führen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine unterschiedliche und sich im Zeitverlauf verändernde Hintergrundtherapie würde zu einer Verzerrung des „wahren“ Effekts der Intervention führen. Wenn eine solche Anpassung in zeitlicher Nähe zu Auswertungszeitpunkten stattfindet, wie es in klinischen Studien zumeist der Fall wäre, kann der tatsächliche Therapieeffekt nicht mehr bemessen werden. 	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Es ist kaum möglich, eine adäquate Verblindung („double blind“) aufrecht zu erhalten, wenn dem Prüfarzt die LDL-C-Werte der Patienten bekannt sind. Die erwarteten LDL-C-Senkungspotenziale unterscheiden sich zwischen dem Verum und der Vergleichstherapie derart, dass der gemessene LDL-C-Wert Rückschlüsse auf die erhaltene Therapie zulässt und die Studie effektiv entblindet. Auch die EMA stellt im <i>European public assessment report</i> (EPAR) zur vorliegenden Indikationserweiterung fest, dass die angewendete Strategie zur Verblindung, einschließlich gegenüber der Lipidwerte wie LDL-C, angemessen war (EMA 2021). • Alternativ müsste auf eine Verblindung verzichtet werden. In diesem Fall wäre aber mit Verzerrungen der zu messenden Effekte und des Sicherheitsprofils zu rechnen (Karanicolas 2010, Spieth 2016). Die Verzerrung des Effektes durch eine unzureichende Verblindung ist auch durch empirische Evidenz aus Meta-Analysen bestätigt (Page 2016, Wood 2008). <p>Zu 5.: Der Einfluss der maximal tolerierbaren lipidsenkenden Therapie auf die Zielwerterreichung Eine lipidsenkende Therapie kann, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, bereits optimiert bzw. maximal toleriert sein, ohne dass die</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>maximal zugelassene Statindosierung oder die LDL-C-Zielwerte erreicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieser Umstand begründet sich u.a. durch die bei Kindern und Jugendlichen unzureichende Datenlage zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Statinen (Wagner 2016). Wie bereits dargestellt, fehlen daher definierte Therapieeskalationsschemata, wie sie für erwachsene Patienten genutzt werden. Die Optimierung der Therapie bzw. die Definition einer maximal tolerierbaren Therapie obliegt daher alleinig dem behandelnden Arzt. • Somit lautet die allgemeine Behandlungsempfehlung, möglichst niedrige Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen einzusetzen (Mach 2020). Es muss hierbei stets eine Nutzen-Risikoabwägung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. • Zudem ist bei der lipidsenkenden Therapie monogener Formen der HeFH oder HoFH die Zielwerterreichung nicht im gleichen Maße ausschlaggebend für die Beurteilung der Therapiegüte, wie dies bei der Therapie nicht-monogener Formen der gemischten Dyslipidämien und Hypercholesterinämien der Fall ist. Patienten mit HeFH oder HoFH sind in der Regel derart weit vom Zielwert entfernt, dass die reine Zielwerterfüllung kein maßgeblicher Parameter sein kann. Die absolute und relative Senkung des LDL-C hat stattdessen eine größere prognostische Relevanz. Da durch die absolute bzw. relative Senkung auch bereits eine erhebliche 	

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)
	<p>Reduktion des Risikoparameters LDL-C eintreten kann, ist dies ein klares Therapieziel bei den monogen-erblichen Dyslipidämien.</p> <ul style="list-style-type: none">• Dies zeigt auch den Stellenwert einer weiteren, spezifisch für Kinder und Jugendliche zugelassenen und gut verträglichen Therapieoption mit starkem zusätzlichem LDL-C-Senkungspotenzial, wie Evolocumab, auf.• Das Nichterreichen der Zielwerte im Vergleichsarm lässt also, anders als vom IQWiG in der Nutzenbewertung postuliert, keine Rückschlüsse darauf zu, ob die lipidsenkende Hintergrundtherapie patientenindividuell optimiert und maximal tolerierbar war. <p>Fazit: In der HAUSER-RCT war die ZVT adäquat und entsprechend den Vorgaben des G-BA umgesetzt. Die Patienten erhielten eine individuell optimierte lipidsenkende Therapie mit einem Statin in zumeist moderater bis hoher Intensität und ggf. zusätzliche weitere medikamentöse Therapieoptionen, nach Maßgabe des Arztes. Die Studie HAUSER-RCT ist somit für die Nutzenbewertung geeignet und zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Amgen 2021. Clinical Study Report CSR - 20120123. Data on file
2. Amgen 2022. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020717>, abgerufen am: 21.04.2022.
3. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG) 2019. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Verfügbar unter: <https://leitlinien.dgk.org/2020/pocket-leitlinie-diagnostik-und-therapie-der-dyslipidaemien-version-2019/>, abgerufen am: 21.04.2022.
4. Dirisamer, A., Hachemian, N., Bucek, R. A., Wolf, F., Reiter, M. and Widhalm, K. 2003. The effect of low-dose simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: a 1-year observation. *Eur J Pediatr* 162(6): 421-425.
5. European Medicines Agency (EMA) 2013. Paediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/paediatric-addendum-chmp-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid_en.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
6. European Medicines Agency (EMA) 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: 21.04.2022.
7. European Medicines Agency (EMA) 2021. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003766/II/0049/G. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/repatha-h-c-3766-ii-0049-g-par-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
8. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M. R., Tokgözoğlu, L., Landmesser, U., Laufs, U., Wiklund, O., Stock, J. K., Chapman, M. J. and Catapano, A. L. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38(32): 2459-2472.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_TrG.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016d. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3753/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_TrG.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016e. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alirocumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4041/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_ZD.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. 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). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3468/2018-09-06_AM-RL-XII_Evolocumab_D-345_BAnz.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. 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). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5211/2018-09-06_AM-RL-XII_Evolocumab_D-345_TrG.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. 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) Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3774/2019-05-02_AM-RL-XII_Alirocumab_D-409_BAnz.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. 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). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5721/2019-05-02_AM-RL-XII_Alirocumab_D-409_TrG.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7438/2019-05-02_AM-RL-XII_Alirocumab_D-409_ZD.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_BAnz.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7449/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_TrG.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021c. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7807/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_ZD.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021d. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. hier: Wirkstoff Bempedoinsäure (D-601) + Bempeoinsäure/Ezetimib (D-602). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-604/2021-03-09_Wortprotokoll_Bempedoinsaeure-Bempedoinsaeure-Ezetimib_D-601_D-602.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021e. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_BAnz.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021f. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7450/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_TrG.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021g. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure/Ezetimib Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7809/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_ZD.pdf, abgerufen am: 21.04.2022.
26. Goldstein, J. L. and Brown, M. S. 1987. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 76(3): 504-507.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. IQWiG-Berichte –Nr. 399. Empagliflozin–Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a16-12_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf?rev=185181, abgerufen am: 21.04.2022.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. IQWiG-Berichte –Nr. 731. Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a18-84_insulin-degludec_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=184961, abgerufen am: 21.04.2022.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 21.04.2022.

30. Karanicolas, P. J., Farrokhyar, F. and Bhandari, M. 2010. Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how? *Can J Surg* 53(5): 345-348.
31. Klose, G. L., U; März, W; Windler, E; 2014. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111: 523–9.
32. Koletzko, B. S., U.; Hower, Jürgen; Martin, Thomas; Bott, Jochen 1996. Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl* 1996; 93(42): A-2703 / B-2298 / C-2044.
33. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L. and Wiklund, O. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1): 111-188.
34. Mullard, A. 2012. Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. *Nat Rev Drug Discov* 11(11): 817-819.
35. Nicholls, S. J., Brandrup-Wognsen, G., Palmer, M. and Barter, P. J. 2010. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 105(1): 69-76.
36. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., Wiklund, O., Hegele, R. A., Raal, F. J., Defesche, J. C., Wiegman, A., Santos, R. D., Watts, G. F., Parhofer, K. G., Hovingh, G. K., Kovanen, P. T., Boileau, C., Averna, M., Borén, J., Bruckert, E., Catapano, A. L., Kuivenhoven, J. A., Pajukanta, P., Ray, K., Stalenhoef, A. F. H., Stroes, E., Taskinen, M.-R., Tybjærg-Hansen, A. and Panel, f. t. E. A. S. C. 2013. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 34(45): 3478-3490.
37. Page, M. J., Higgins, J. P., Clayton, G., Sterne, J. A., Hróbjartsson, A. and Savović, J. 2016. Empirical Evidence of Study Design Biases in Randomized Trials: Systematic Review of Meta-Epidemiological Studies. *PLoS One* 11(7): e0159267.
38. Ray, K., Pillas, D., Khunti, K., Kondapally, R., Hadjiphilippou, S., Vallejo-Vaz, A. and Neasham, D. 2019. Premature Morbidity And Mortality Among Diagnosed And Potentially Undiagnosed Familial Hypercholesterolemia Patients In The General Population: An Observational Study Of Over 1.7 Million Health Records. *Atherosclerosis* 287: e15.
39. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S. M., Sever, P. S. and Pedersen, T. R. 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376(18): 1713-1722.
40. Sanin, V., Schmieder, R., Ates, S., Schlieben, L. D., Wiehler, J., Sun, R., Decker, M., Sander, M., Holdenrieder, S., Kohlmayer, F., Friedmann, A., Mall, V., Feiler, T., Dreßler, A., Strom, T. M., Prokisch, H., Meitinger, T., von Scheidt, M., Koenig, W., Leipold, G. and Schunkert, H. 2022. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Eur J Public Health*.
41. Schmidt, N., Klose, G., Schatz, U., Laufs, U. and März, W. 2020. Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland. *Aktuelle Kardiologie* 9(04): 363-369.
42. Schöb, M., Müller, P., Gerth, Y., Korte, W., Rickli, H., Brändle, M., Bärlocher, A. and Bilz, S. 2018. Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie. *Praxis* 107(24): 1345-1353.
43. Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., Edelberg, J. M., Goodman, S. G., Hanotin, C., Harrington, R. A., Jukema, J. W., Lecorps, G., Mahaffey, K. W., Moryusef, A., Pordy, R., Quintero, K., Roe, M. T., Sasiela, W. J., Tamby, J.-F., Tricoci, P., White,

- H. D. and Zeiher, A. M. 2018. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 379(22): 2097-2107.
44. Seidah, N. G., Sadr, M. S., Chrétien, M. and Mbikay, M. 2013. The multifaceted proprotein convertases: their unique, redundant, complementary, and opposite functions. *J Biol Chem* 288(30): 21473-21481.
45. Spieth, P. M., Kubasch, A. S., Penzlin, A. I., Illigens, B. M., Barlind, K. and Siepmann, T. 2016. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12: 1341-1349.
46. Urban, D., Pöss, J., Böhm, M. and Laufs, U. 2013. Targeting the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 for the Treatment of Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 62(16): 1401-1408.
47. Wagner, J. and Abdel-Rahman, S. M. 2016. Pediatric Statin Administration: Navigating a Frontier with Limited Data. *J Pediatr Pharmacol Ther* 21(5): 380-403.
48. Wood, L., Egger, M., Gluud, L. L., Schulz, K. F., Jüni, P., Altman, D. G., Gluud, C., Martin, R. M., Wood, A. J. G. and Sterne, J. A. C. 2008. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 336(7644): 601-605.

5.2 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	08.04.2022
Stellungnahme zu	Evolocumab / Repatha
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 zum Wirkstoff Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, ≥ 10 bis < 18 Jahre) gemäß § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie zu folgenden Punkten Stellung nehmen:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

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. 6, S. 13	<p>Anmerkung:</p> <p>An mehreren Stellen innerhalb des IQWiG-Berichtes wird als fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Studie HAUSER-RCT für die Nutzenbewertung eine zu kurze Studiendauer von 24 Wochen bemängelt, mit dem Hinweis, dass die Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie ≥ 12 Monate sein müsste. Eine medizinische Rationale für diese geforderte Mindeststudiendauer wird jedoch nicht genannt.</p> <p>Der Festlegung einer so langen Mindeststudiendauer steht gegenüber, dass selbst im Rahmen einer herkömmlichen Statin- und Ezetimib-Behandlung davon ausgegangen werden kann, dass die maximale LDL-C senkende Wirkung innerhalb von wenigen Wochen eintritt (1,2). Auch PCSK-9-Inhibitoren bewirken eine dauerhafte Absenkung der LDL-C-Spiegel innerhalb weniger Wochen wie beispielhaft für Alirocumab in der ODYSSEY COMBO II-Studie gezeigt (3)</p> <p>Auch haben sich zum Beispiel bei der mündlichen Anhörung im Verfahren zur Verordnungseinschränkung von Evolocumab am 11. April 2016 die anwesenden klinischen Experten einhellig dafür</p>	<p>Hypercholesterinämie stellt eine chronische Erkrankung dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich.</p> <p>Für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation ist die Dauer der Studie HAUSER RCT jedoch nicht geeignet.</p> <p>Vorliegend war jedoch die Studiendauer kein alleiniger Grund für die Entscheidung des G-BA, dass die Studie HAUSER RCT für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden kann: Da zum einen in der Studie HAUSER-RCT für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war und zum anderen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe, nicht umgesetzt wurde, kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet. Ein Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: Sanofi Aventis

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)
	ausgesprochen, dass ein Zeitraum von 3 Monaten einer dokumentierten, maximalen lipidsenkenden Therapie absolut ausreichend ist. Daher ist die Ablehnung der Studie Hauser-RCT aufgrund der Studiendauer nicht sachgerecht.	von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) Kakara M. et al. Population pharmacodynamic analysis of LDL-cholesterol lowering effects by statins and co-medications based on electronic medical records. Br J Clin Pharmacol. 2014 Oct;78(4):824-35
- (2) National Health Service, Informationen zu Ezetimib. <https://www.nhs.uk/medicines/ezetimibe/>, letzter Zugriff: 30.07.2021
- (3) Cannon C.P. et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial, European Heart Journal (2015) 36, 1186–1194

5.3 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	07. April 2022
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG bemängelt in der Dossierbewertung bei der Studie HAUSER-RCT eine zu kurze Studiendauer von 24 Wochen und fordert eine Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet der Hypercholesterinämie \geq 12 Monate. Aus unserer Sicht ist eine Studiendauer von 24 Wochen grundsätzlich dazu geeignet, das Potential in der Senkung des LDL-Cholesterins zu zeigen und eine Beurteilung des Sicherheitsprofils zu ermöglichen. Insbesondere unter der Betrachtung, dass es sich hier um eine pädiatrische Indikation handelt, ist nicht zu erwarten, dass auch eine längere Beobachtungszeit z.B. von einem Jahr Unterschiede in anderen patienten-relevanten Endpunkten wie Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall erbringen kann.</p>	<p>Hypercholesterinämie stellt eine chronische Erkrankung dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich.</p> <p>Für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation ist die Dauer der Studie HAUSER RCT jedoch nicht geeignet.</p> <p>Vorliegend war jedoch die Studiendauer kein alleiniger Grund für die Entscheidung des G-BA, dass die Studie HAUSER RCT für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden kann: Da zum einen in der Studie HAUSER-RCT für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war und zum anderen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe, nicht umgesetzt wurde, kann die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2022
Stellungnahme zu	Evolocumab (Repatha)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2022 eine Nutzenbewertung zu Evolocumab (Repatha) von Amgen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Evolocumab wird eingesetzt bei primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär), gemischter Dyslipidämie sowie homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen im Alter ab 10 Jahren. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA vier Patientengruppen:</p> <p>Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren,</p> <p>(a1) bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind mit der Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern“,</p> <p>(a2) bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind mit der Vergleichstherapie LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</p> <p>Sowie Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 und 11 Jahren,</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(b1) bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind mit der Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern“,</p> <p>(b2) bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind mit der Vergleichstherapie LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für alle vier Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Studien werden u. a. wegen der Studiendauer sowie nicht ausreichender Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet eingestuft. Der Hersteller beansprucht für die Teilpopulation (a1) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist 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.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>a1) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>	<ul style="list-style-type: none"> - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern <p>a2) <u>Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. <p>b1) <u>Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern <p>b2) <u>Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. <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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Evolocumab sind zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär bzw. homozygot familiär) bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Colestyramin als Anionenaustauscher und Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer zugelassen. Fibrate sind im Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren nicht ausreichend untersucht.</p> <p>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.</p> <p>zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren vor:</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie): Evolocumab (Jugendliche ab 12 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie: Beschluss vom 9. März 2016)• 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,<ul style="list-style-type: none">– ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)– ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)– ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.• Weiterhin besteht gemäß Anlage III Nr. 35a eine Verordnungseinschränkung für Evolocumab in der vorliegenden Indikation. Demnach ist Evolocumab jeweils nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden sind. Dies gilt nicht für Patienten:

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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, 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. <ul style="list-style-type: none">• 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipid-ämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.</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 bei Erwachsenen vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für Anionenaustauscher ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte vergleichsweise limitiert.</p> <p>Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher zusätzlich zu Statinen und Ezetimib 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</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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden.</p> <p>Zusammenfassend wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (gemäß Patientengruppe a1 und b1), eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demzufolge wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (gemäß Patientengruppe a2 und b2), jeweils die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit heterozygoter bzw. homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung vor Studieneinschluss noch nicht ausgeschöpft worden sind, entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</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:

5.5 Stellungnahme d Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	<< 22.04.2022 >>
Stellungnahme zu	<< Evolocumab / Repatha® >>
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>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH vertreibt mit Bempedoinsäure (NILEMDO®) und der Wirkstoffkombination Bempedoinsäure/Ezetimib (NUSTENDI®) seit November 2020 den ersten Adenosinriphosphat-Citrat-Lyase Hemmer (ACL-Hemmer).</p> <p>Als Wettbewerber ist Daiichi Sankyo Deutschland GmbH ein betroffenes pharmazeutisches Unternehmen und damit stellungnahmeberechtigt i.S.d. § 92 Abs. 3a SGB V.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Daiichi Sankyo Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG trifft in seiner Bewertung des Vorgehens des pU zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die Aussage: „Das Vorgehen des pU ist nicht vollständig nachvollziehbar.“ [1]</p> <p>Daiichi Sankyo stimmt zu, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV mit Unsicherheit behaftet ist. Da der pU jedoch die Herleitung der Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Nutzendossier sehr detailliert dargestellt hat, ist u. E. die Nachvollziehbarkeit gegeben. Gegebenenfalls ergänzende Angaben zu den vom pU getroffenen Annahmen hätten die Nachvollziehbarkeit verbessern können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Das Vorgehen des pU ist im Großen und Ganzen nachvollziehbar.“ anstelle „Das Vorgehen des pU ist nicht vollständig nachvollziehbar.“</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde.</p> <p>Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen für die Patientengruppen mit Unsicherheiten behaftet. Gemäß Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie beschränkt sich die GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatientinnen und -patienten. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko der pharmazeutische Unternehmer in die jeweilige Patientenzahl eingeschlossen hat. Bei der HeHF ergeben sich zudem Unsicherheiten u.a. aufgrund der fehlenden Beschränkung auf die zugrunde liegende Erkrankung und aufgrund der nicht angemessenen Berücksichtigung der (Nicht-)Ausschöpfung der diätetischen und medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung.</p> <p>Bei der HoHF erscheint die Größenordnung der Patientenzahlen plausibel, jedoch liegen keine Daten vor, die eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den beiden Patientengruppen b1 und b2 ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: *Daiichi Sankyo Deutschland 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:	

Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG Nutzenbewertung, IQWiG-Berichte – Nr. 1319 Evolocumab (familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, S. 29. URL: [A21-171 - Evolocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) (zuletzt aufgerufen am 21.04.2022)

5.6 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Datum	2022-04-22
Stellungnahme zu	Evolocumab / Repatha
Stellungnahme von	<i>Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) zur</i> >

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ad 1. Einleitung:</p> <p>PCSK9 führt zu einer vermehrten lysosomalen Degradation des LDL-Rezeptors und damit zu einer geringeren LDL-Rezeptordichte auf der Leberzelle und konsekutiv zu einer verminderten Aufnahme von LDL-C in die Leber. Infolge dessen steigt die Konzentration von LDL-C im Blut an. Durch eine Inhibition von PCSK9 können folglich die LDL-Rezeptoren an der Leberzelloberfläche erhöht und so die LDL-C-Spiegel im Blut gesenkt werden. Evolocumab (und Alirocumab) vermitteln die Hemmung von PCSK9 durch humane monoklonale Antikörper, die s.c. verabreicht eine lange Halbwertszeit aufweisen.</p> <p>Ad 2 Stand des Wissens zu PCSK9-Hemmern bei Kindern und Jugendlichen:</p> <p>Evolocumab wurde bei Kindern und Jugendlichen in der HAUSER-RCT-Studie untersucht. Die 10–18 Jahre alten Patienten hatten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, waren 4 Wochen lang auf eine stabile lipidsenkende Therapie mit Statinen oder die Kombination Statin/Ezetimib eingestellt und erhielten für 24 Wochen zusätzlich einmal monatlich subkutan 420 mg Evolocumab (104 Patienten) oder Plazebo (53 Patienten). Die Reduktion von LDL-C betrug 44,5 % in der Evolocumab-Gruppe und 6,2 % in der Plazebo-Gruppe. Die während der Therapie beobachteten Nebenwirkungen waren in beiden Studiengruppen gleich (Santos et al., NEJM 2020).</p>	

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Evolocumab wurde eine weitere Studie (TESLA Part B) bei Jugendlichen und Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie durchgeführt, die nach 12 Wochen eine mittlere Senkung des LDL-C von 30,9 % erbrachte ohne Nachweis ernster klinischer oder laborchemischer Auffälligkeiten und ohne Hinweis auf die Entwicklung von Antikörpern gegen Evolocumab (Raal et al. 2015).</p> <p>Alirocumab wurde in der ODYSSEY KIDS-Studie bei 42 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8–17 Jahren geprüft. Zusätzlich zur Basistherapie mit Statinen oder der Kombination Statin/Ezetimib wurden in 4 Studiengruppen unterschiedliche Dosierungen (30–300 mg) in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht. Die Patienten mit den höheren Dosierungen zeigten die stärksten Reduktionen des LDL-C (45 %–46 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Am häufigsten wurden Nasopharyngitis (14 %), virale Gastroenteritis und Durchfall (12 %) beobachtet (Daniels et al. 2020).</p> <p>Evolocumab ist bei der hetero- und homozygoten familiären Hypercholesterinämie für Kinder und Jugendliche ab dem 10. Lebensjahr zugelassen, Alirocumab dagegen nicht.</p>	
<p>Ad 3. Bewertung von Evolocumab bei hetero- und homozygoter Hypercholesterinämie im Kindes- und Jugendalter</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ad 3.1. Möglichkeiten der medikamentösen Cholesterinsenkung bei Kindern und Jugendlichen ab dem 10. Lebensjahr in Ergänzung zur cholesterinarmen Diät:</p> <p>Austauscherharze: Colestipol und Cholestyramin sind schon lange existierende lipidsenkende Medikamente aus der Gruppe der Anionenaustauscherharze. Diese sind nicht resorbierbar, binden im Darm lokal Gallensäuren und bringen sie damit zur Ausscheidung. Durch die verminderte Rückresorption von Gallensäuren im distalen Ileum mit der Folge einer vermehrten hepatischen Synthese von Gallensäuren sowie einer erhöhten Expression von LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche werden die LDL-C-Werte dosisabhängig leicht gesenkt. Bei 9–18 Jahre alten Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie konnte durch die Verabreichung von Colestipol (10 g/Tag) als Monotherapie im Vergleich mit einer Kombinationstherapie (5 g/Tag Colestipol + 10 mg/Tag Pravastatin) eine mittlere Reduktion des LDL-C von $10 \pm 13\%$ durch die Monotherapie und von $17 \pm 16\%$ durch die Kombinationstherapie erreicht werden (McCrintle et al. 2002). Verträglichkeit und Compliance lassen bei Kindern allerdings zu wünschen übrig, da Colestipol sehr häufig zu Verstopfung als unerwünschter Wirkung führt. Für Erwachsene steht noch Colesevelam zur Verfügung, das als nicht resorbierbares Polymer ebenfalls Gallensäuren im Darm bindet und ihre Rückresorption hemmt. Infolge besserer Bindungseigenschaften kann es in niedrigeren Dosierungen verabreicht werden und ist dadurch besser verträglich als Anionenaustauscherharze (Patel und Can 2020).</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a1) <u>Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern <p>a2) <u>Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. <p>b1) <u>Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ezetimib: Ezetimib führt zu einem reduzierten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber, indem es sich am Bürstensaum des Dünndarms anlagert und damit die Resorption von Cholesterin durch die selektive Hemmung des Cholesterintransportproteins „Niemann Pick C1 like 1 protein“ (NPC1L1, OMIM 608010) der Dünndarmenterozyten verhindert. Infolge der verminderten intestinalen Cholesterinaufnahme werden die hepatischen Vorräte an LDL-C verringert mit der Folge einer Zunahme hepatischer LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-C aus dem Blut in die Leber. Ezetimib ist für die Behandlung von Kindern ab dem 10. Lebensjahr zugelassen. Die Verträglichkeit von Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen wird allgemein als gut beschrieben. Allerdings liegen noch keine Ergebnisse aus Langzeituntersuchungen oder Endpunktstudien vor.</p> <p>Während einer Monotherapie mit Ezetimib wurden vereinzelt Myopathien und Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet (Yeste et al. 2009; Clauss et al. 2009). Die Monotherapie mit Ezetimib in einer niederländischen Studie bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 6–10 Jahren erreichte eine Senkung des LDL-C bis 27 %, des Gesamt-Cholesterins von 21 %, des Non-HDL-C von 26 % und von Apo B bis 20 % bei insgesamt guter Verträglichkeit (Kusters et al. 2015). Durch eine Kombination mit Statinen gelingt durch Ezetimib eine deutlich verbesserte Cholesterinsenkung. Im klinischen Alltag muss Ezetimib</p>	<ul style="list-style-type: none"> - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern <p><u>b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. <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>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gelegentlich auch früher eingesetzt werden, um LDL-Cholesterin besser senken zu können.</p> <p>Statine: Statine reduzieren die Cholesterineigenproduktion durch die Hemmung des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Cholesterinbiosynthese, der HMG-CoA-Reduktase. Dadurch wird eine Erhöhung der LDL-Rezeptoren auf der Leberzell-Oberfläche erreicht und die LDL-C-Spiegel im Blut in unterschiedlichen Graden abgesenkt. Atorvastatin und Rosuvastatin erreichen bei Erwachsenen in höheren Dosierungen eine Absenkung über 50%, Pravastatin, das einzige hydrophile Statin, welches bei Kindern und Jugendlichen häufig eingesetzt wird, in höheren Dosierungen nur Senkungen von 30-50%(ACC/AHA Leitlinie 2014). Ein Cochrane-Review von 2019 bescheinigt den Statinen eine gute Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sowie eine gute Verträglichkeit, allerdings seien zu wenige Langzeitdaten zur Verträglichkeit der Medikamente veröffentlicht. Die längsten, jetzt 20-jährigen Erfahrungen sind von der Amsterdamer Gruppe 2019 im NEJM (Luirink et al. 2019) veröffentlicht worden. Das Bemerkenswerte dieser Arbeit war, dass im Gegensatz zu den mit Statinen behandelten Kindern die lange Zeit unbehandelten betroffenen Eltern bis zum 39. Lebensjahr zu 40% bereits kardiovaskuläre Ereignisse hatten und in 10% in diesem jungen Alter bereits verstorben waren.</p> <p>Bempedoinsäure: Diese Substanzgruppe hemmt in seiner durch ein Leberenzym aktivierten Form die ATP-Citrat-Lyase ebenso wie die HMG-CoA-Reduktase, ein Enzym der Cholesterinbiosynthese (Marrs und Anderson 2020). Durch die ausschließliche Aktivierung des Medikaments</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. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Evolocumab sind zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär bzw. homozygot familiär) bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Colestyramin als Anionenaustauscher und Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer zugelassen. Fibrate sind im Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren nicht ausreichend untersucht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Leber wird die Hoffnung bestärkt, geringere muskelbezogene Nebenwirkungen zu erzielen. Es sind aktuell Studien an Kindern und Adoleszenten in Planung, der Verfasser wurde diesbezüglich kontaktiert. Eine Zulassung im Kindes- und Jugendalter liegt aber derzeit noch nicht vor.</p> <p>Inclisiran: Dieses Medikament wirkt über eine small-interfering-RNA, die mit einem triantennären N-Acetylgalaktosamin über einen Asialoglykoprotein-Rezeptor aufgenommen wird. Über Endosomen gelangt das Medikament in das Zytoplasma, wo es sich an den RISC (RNA-Induced Silencing Complex) anlagert und dort die komplementäre messenger RNA von PCSK9 anlagern kann. Zusammen wird der gesamte Komplex lysosomal degradiert (Dyrbus et al. 2020). Der Charme dieser Behandlungsmethode ist, dass nur halbjährliche Medikamenteninjektionen notwendig sind. In Anbetracht der pubertätsbedingten Incompliance der Medikamenteneinnahme Jugendlicher hat diese Therapieform eindeutige Vorteile bei Kindern und Jugendlichen. Allerdings laufen aktuell erst Zulassungsstudien für Patienten mit FH im Alter von 10-18 Jahren, eine Zulassung des Medikaments im Kindes- und Jugendalter liegt gegenwärtig nicht vor.</p> <p>Lipoproteinapherese: Die Lipoproteinapherese wird als ultima ratio auch bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt z.B. bei der schweren heterozygoten oder homozygoten Hypercholesterinämie. Die Therapie kann erst erfolgen, wenn diese technisch möglich ist, etwa ab dem 4. – 5. Lebensjahr. Diese Therapieform ist allerdings nicht nur zeitaufwändig und belastend für Kinder sondern auch sehr teuer, allerdings effektiv.</p>	<p>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.</p> <p>zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie): Evolocumab (Jugendliche ab 12 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie: Beschluss vom 9. März 2016) • 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, <ul style="list-style-type: none"> – 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine einzelne Apheresebehandlung kann den LDL-C-Spiegel um 55 % bis 70 % senken und bei einmal wöchentlicher Anwendung können annähernd normale LDL-C-Werte erreicht werden (Thompson und Parhofer 2019).</p> <p>Zur zentralen Dokumentation von Patientendaten besteht in Deutschland ein interdisziplinäres Aphereseregister (Deutsches Lipoproteinapherese-Register, DLAR), das auch wissenschaftliche Datenanalysen einer größeren Anzahl von Patienten ermöglicht (Schettler et al. 2017).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Weiterhin besteht gemäß Anlage III Nr. 35a eine Verordnungseinschränkung für Evolocumab in der vorliegenden Indikation. Demnach ist Evolocumab jeweils 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: <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, 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apherese nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apherese 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. <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die</p>

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipid-ämie 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 Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.</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 bei Erwachsenen vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für Anionenaustauscher ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die</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>Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte vergleichsweise limitiert.</p> <p>Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher 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 kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden.</p> <p>Zusammenfassend wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (gemäß Patientengruppe a1 und b1), eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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. Demzufolge wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (gemäß Patientengruppe a2 und b2), jeweils die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit heterozygoter bzw. homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung vor Studieneinschluss noch nicht ausgeschöpft worden sind,</p>

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

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>Ad. 3.2. Nutzenbewertung:</p> <p>Endpunktstudien für Statine, Ezetimib und PCSK9-Antikörper liegen bei Erwachsenen vor und diese Studien zeigen keine Heterogenität bzgl. des Alters. Für alle anderen genannten Therapien liegen derzeit keine Endpunkt-Studien vor. Endpunktstudien sind für das Kindes- und Jugendalter nicht durchführbar und daher nicht von Relevanz. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass ein dyslipidämisches non-HDL-C-Profil im Kindesalter unabhängig von anderen Einflussfaktoren zu einer erhöhten Intima-media-Dicke 27 Jahre später im Erwachsenenalter führt (Juonala et al. 2020). Diese Untersuchung unterstreicht die Bedeutung, auch im Kindes- und Jugendalter Zielwerte für LDL-C oder Non-HDL-Cholesterin einzuhalten, um eine Senkung des kausalen Risikofaktors LDL-C zu erreichen. Normalwerte sind vorhanden (Schwab et al. 2014, Chourdakis M et al. 2015). In dem überwiegenden Anteil der Fälle wird das therapeutische Minimalziel, unter ein LDL-C von 130 mg/dl zu kommen, erreichbar sein. Das Idealziel ist laut Leitlinie ein LDL-C unter 110 mg/dl. Die meisten LDL-C-Werte im Kindes- und Jugendalter liegen allerdings bei Gesunden unter 100 mg/dl (Schwab et al. 2014). Auch an Extremfällen kann man erkennen, dass die</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Evolocumab (Repatha). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 4 Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a1) <u>Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>a2) <u>Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p>b1) <u>Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen</u></p>

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

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>Zielwerterreichung im Kindes- und Jugendalter von existentieller Bedeutung sein kann. Einzelne Kinder verstarben bereits im Alter von 3,5-5,5 Jahren bei der homozygoten Hypercholesterinämie an einem Herzinfarkt (z.B. Wiegmann et al. 2015). Diese Kasuistiken veranschaulichen, dass auch schon im Kindes- und Jugendalter mit dem Auftreten von fatalen kardiovaskulären Ereignissen zu rechnen ist.</p> <p>Statine sind im Kindes- und Jugendalter die Medikamente der ersten Wahl. Diese Auffassung wird durch die zu überarbeitenden gültigen Leitlinien für die Therapie von Hypercholesterinämien im Kindes- und Jugendalter (Chourdakis M et al. 2015) sowie durch ein Cochran-Review von Vuorio A et al. 2019 gestützt. Rosuvastatin ist bereits ab dem 6. Lebensjahr zugelassen, Atorvastatin und Pravastatin ab dem 8. Lebensjahr. Im klinischen Alltag müssen Statine allerdings z.B. bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie oft sehr viel früher eingesetzt, um LDL-Cholesterin ausreichend zu senken. In Ergänzung zu Statinen wäre im nächsten Schritt die Hinzunahme von Ezetimib ab einem Alter von 10 Jahren möglich, um eine zusätzliche Absenkung von LDL-C zu erreichen. Diese zusätzliche Absenkung konnte auch bei Kindern und Jugendlichen gezeigt werden. Bei</p>	<p><u>diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><u>b2) Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u></p> <p><u>zu Patientengruppe a1)</u></p> <p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie HAUSER-RCT vor, die die Gabe von Evolocumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer fettarmen Diät und einer stabilen lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen in Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie untersucht.</p> <p>Die Studie ist jedoch für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da zum einen für einen Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen nicht sichergestellt ist, dass diese mit einer maximal</p>

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

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>insgesamt 248 Mädchen und Jungen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von ≥ 10 bis ≤ 17 Jahren wurde durch die zusätzliche Verabreichung von 10 mg Ezetimib/Tag zur Basistherapie mit Simvastatin eine weitere Reduktion des LDL-C von 10–15 % erreicht (van der Graf 2008). Mit der Hinzunahme von Ezetimib können hohe Dosen von Statinen eingespart werden.</p> <p>Eine zusätzliche Therapie mit Bempedoinsäure wäre denkbar, ist im Kindes- und Jugendalter wegen fehlender Studien und Zulassung aber noch nicht möglich.</p> <p>Die bisher vorliegenden Studiendaten erlauben die Einschätzung, dass PCSK9-Hemmer als zusätzliche Therapie für Kinder und Jugendliche ab dem 10. Lebensjahr mit familiärer heterozygoter oder homozygoter Hypercholesterinämie sinnvoll sind, wenn trotz Diät, Lebensstilanpassung, Statin- und Ezetimib-Behandlung ein Wert für LDL-C unter 130 mg/dl (3,4 mmol/l) nicht erreicht wird oder effektive Statin- und Ezetimibdosen nicht toleriert werden. Somit kann eine zusätzliche Therapie mit PCSK9-Hemmern in vielen Fällen eine belastende, kosten- und zeitintensive Lipoproteinapherese bei Kindern und Jugendlichen verhindern. Wie die Hauser-Studie zeigt, ist die zusätzliche LDL-C-Absenkung bedeutend und die</p>	<p>tolerierbaren Statindosis behandelt wurden und somit eine Therapie mit Evolocumab gemäß den Vorgaben der Zulassung überhaupt angezeigt war. Zum anderen erhielten die Kinder und Jugendlichen im weiteren Studienverlauf trotz erhöhter LDL-C-Werte, die oberhalb des Zielbereichs lagen, keine Therapieanpassung ihrer lipidsenkenden Therapie, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus ist die Dauer der Studie für eine Beurteilung von langfristigen Effekten von Evolocumab in dieser Indikation nicht geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p><u>zu Patientengruppe a2)</u></p> <p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurden für diese Patientengruppe keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p><u>zu Patientengruppe b1)</u></p>

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

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>Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen sehr gut. Das ist der größte Zusatznutzen dieser Substanzgruppe.</p> <p>Wie die Tesla-Studie an homozygoten Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie zeigt, kann auch in dieser Gruppe von Patienten ein weiteres Absinken von LDL-C erreicht werden. Bei einer sehr kleinen Anzahl von Patienten ist es allerdings möglich, dass PCSK9-Hemmer wie Evolocumab weniger effektiv oder auch ineffektiv sein können. Das wurde kasuistisch beschrieben. Es könnte somit sein, dass sowohl für Statine als auch für PCSK9-Hemmer eine limitierte Wirkung festzustellen ist, wenn beispielweise die LDL-C-Rezeptoren nicht oder nur unzureichend die Leberzelloberfläche erreichen. In diesen Fällen könnten ANGPTL3-Hemmer, Lomitapid oder Mipomersen Anwendung finden, obwohl alle Medikamente nicht für das Kindesalter zugelassen sind. Mipomersen ist in den USA für die homozygote Hypercholesterinämie zugelassen, ist aber eher ein Reservemedikament, da 18% die Therapie wegen zu starker Nebenwirkungen wieder abbrechen. Dennoch ist eine Pilot-Kinderstudie mit Mipomersen bei 7 Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 12-18 Jahren publiziert worden (Rahl et al. 2016).</p>	<p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Studie HAUSER-OLE vorgelegt. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers ist die einarmige Studie HAUSER-OLE aufgrund des fehlenden Vergleichs jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p><u>zu Patientengruppe b2)</u></p> <p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Evolocumab wurden für diese Patientengruppe keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Kinder und Jugendliche stellt die pubertätsbedingte Incompliance der allabendlichen Statin- und/oder Ezetimibeinnahme ein größeres Problem dar. In der Pubertät, wenn die elterliche Observation der Jugendlichen nachlässt, ist die Medikamenteneinnahme oft sehr unregelmäßig und die Ursache dafür, dass die Zielwerte nicht erreicht werden können. Primär sollten Jugendliche natürlich motiviert werden, eigenverantwortliche Autonomie zu entwickeln. Die klinisch gleichwertigen 2-wöchentlichen Injektionen von 140 mg oder die 4-wöchentlichen Injektionen von 420 mg Evolocumab sind grundsätzlich eine Kontrollmöglichkeit mit all ihren Vor- und Nachteilen, da im Vergleich zur oralen Einnahme von Statinen z.B. eine Injektion von Evolocumab notwendig ist. Diese Injektionen können mit Termin beim Kinder- und Jugendarzt oder Hausarzt festgelegt werden, eine Incompliance der Medikamenteneinnahme wird somit möglicherweise unwahrscheinlicher. Eine zukünftige Therapieoption der PCSK9-Inhibition stellt Inclisiran dar, dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit derzeit in Kinderstudien untersucht wird. Das Medikament muss subkutan nur in halbjährlichen</p>	

Stellungnehmer: DDG, DGK, DGKJ, DGFF, AGPD, DGE

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)
	Abständen injiziert werden, was vielen Kindern, Jugendlichen und deren Eltern entgegenkommen dürfte.	
	<p>Zusammenfassung:</p> <p>Die LDL-C-Zielwert-Erreichung ist auch im Kindes- und Jugendalter notwendig und wichtig, um frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse bis hin zum Tod zu reduzieren und möglichst zu verhindern.</p> <p>Evolocumab bietet eine wertvolle zusätzliche Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit schwerer hetero- oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die unter Statin- und Ezetimib-Behandlung die Therapieziele nicht erreichen können oder die Medikamente nicht vertragen. In diesen Fällen ist die Anwendung von Evolocumab wichtig, um frühzeitig LDL-Cholesterin signifikant senken zu können, den Patienten eine zeit- und kostenintensive Lipoproteinapherese zu ersparen und das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Zudem hilft die 2-4-wöchige Injektion des Medikaments unter Umständen bei der Compliance der Therapie, die in der Pubertät oft nicht gegeben ist.</p>	

Literatur:

Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, Hamer A et al. (2020) Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 383: 1317–1327

Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA, TESLA Investigators (2015) Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385(9965): 341–350

Daniels S, Caprio S, Chaudhari U, Manvelian G, Baccara-Dinet MT, Brunet A, Scemama M, Loizeau V, Brucker E (2020) PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY KIDS study. *J Clin Lipidol* 14:322–330

McCrinkle BW, Helden E, Cullen-Dean E, Conner WT (2002) A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res* 51: 715–721

Patel PH, Can AS (2020) Colesevelam. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557815/> (Aufruf zuletzt 19.04.2022)

Yeste D, Chacon P, Clemente M, Albisu MA, Gussinye M, Carrascosa A (2009) Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:487–492

Clauss S, Wai KM, Kavey REW, Kuehl K (2009) Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 154:869–872

Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffe C, Gagne C, Jacobson MS, Kwiterovich PO et al (2015) Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 166:1377–1384

ACC/AHA Leitlinie 2014. *Circulation*.129[suppl 2]:S1-S45

Luirink AK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, Kastelein JJP, Hutten BA (2019) 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 381:1547–1556

Marrs JC, Anderson SL (2020) Bempedoic acid for the treatment of dyslipidemia. *Drugs Context* 9:2020-6

Dyrbus K, Gasior M, Penson P, Ray KK, Banach M (2020) Inclisiran – new hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol* 14:16–27

Thompson G, Parhofer KG (2019) Current role of lipoprotein apheresis. *Curr Atheroscler Rep* 21:26

Schettler V, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, Heigl F, Grützmacher P, Blume H, Vogt A, Scientific Board of GLAR for the German Apheresis Working Group (2017) The German lipoprotein apheresis registry (GLAR) – almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl* 12:44–49

Juonala M, Wu F, Sinaiko A, Woo JG, Urbina EM, Jacobs D, Steinberger J et al. (2020) Non-HDL-cholesterol levels in childhood and carotid intima-media thickness in adulthood. *Pediatrics* 145: e20192114

Schwab KO, Doerfer J, Scheidt-Nave C, Kurth BM, Hungele A, Scheuing N, Krebs A, Dost A, Rohrer TR, Schober E, Holl RW, German/Austrian Diabetes Documentation and Quality Management System (DPV) and the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) (2014) Algorithm-based cholesterol monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 164: 1079–1084

Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L et al. (2015) Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 36:2425–2437.

Cochrane 2019 Review, Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U (2019) Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019:CD006401

Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K, Oberhoffer R, Schwab KO, Wolf M, Zimmer KP, Koletzko B (2015) S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register Nr.: 027-068 Klasse: S2k

Van der Graaf A, Cuffe-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne C, Shi G, Veltri E et al. (2008) Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 52: 1421–1429

Raal FJ, Braamskamp MJ, Selvey SL, Sensinger CH, Kastelein JJ (2016) Pediatric experience with mipomersen as adjunctive therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 10:860–869

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Evolocumab (D-758)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Mai 2022

von 12:09 Uhr bis 13:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Friederich

Herr Dr. Fraass

Frau Dr. Tabbert-Zitzler

Frau Stein

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD)**:

Herr Prof. Dr. Neu

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

Frau Dr. Vogt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)**:

Herr Prof. Dr. Schwab

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

Frau Dr. Look

Herr Dr. Bornholdt

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

Frau Dr. Meinzinger

Herr Dr. Klebs

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

Frau Bilgeri

Frau Dr. Claes

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung für die Verspätung von 9 Minuten, die aus einer etwas längeren Dauer der vorherigen Anhörung resultiert. Wir sind im Bereich der Anhörungen nach § 35a SGB V und sprechen in der kommenden Stunde über Evolocumab, neues Anwendungsgebiet: Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit HeFH oder HoFH. Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 22. März 2022. Es gibt eine Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, Amgen, eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Novartis Pharma GmbH und Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute Wortprotokoll führen. Für Amgen sind zugeschaltet Frau Friederich, Herr Dr. Fraass, Frau Dr. Tabbert-Zitzler und Frau Stein, für die DDG Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die AGPD Herr Professor Dr. Neu, für die DGFF Frau Dr. Vogt, für die DGKJ Herr Professor Dr. Schwab, für Sanofi-Aventis Frau Dr. Look und Herr Dr. Bornholdt, für Novartis Frau Dr. Meinzinger und Herr Dr. Klebs, für Daiichi Frau Bilgeri und Frau Dr. Claes sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Frau Friederich, bitte schön.

Frau Friederich (Amgen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über den Zusatznutzen von Evolocumab zu diskutieren. Die heutige Anhörung fokussiert sich auf unsere Anwendungsgebiete für pädiatrische Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und pädiatrische Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Es handelt sich hier um eine sehr vulnerable Patientenpopulation mit einer schweren Ausprägung der FH und einem hohen therapeutischen Bedarf.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen von Amgen vorstellen. Frau Stein war für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich, Frau Dr. Tabbert-Zitzler hat dies von medizinischer Seite begleitet, Herr Dr. Fraass leitet die medizinische Abteilung Kardiologie und Nephrologie. Mein Name ist Andrea Friederich; ich leite die Abteilung Gesundheitsökonomie.

Dieser Anhörung liegen sowohl die Daten der HAUSER-RCT als auch der HAUSER-Open-Label-Extension-Studie zugrunde. Beide Studien wurden unter Berücksichtigung der ausschlaggebenden Empfehlungen und Leitlinien durchgeführt. Für die nachfolgende Diskussion über das Ausmaß des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit heterozygoter FH sind für uns insbesondere die folgenden zwei Aspekte relevant: erstens der hohe therapeutische Bedarf bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie und die sich daraus ergebende unmittelbare Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung, zweitens unsere Studien und die aus unserer Sicht adäquate Patientenpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie HAUSER-RCT.

Ich beginne mit dem hohen therapeutischen Bedarf. Die heterozygote Hypercholesterinämie ist die häufigste erbliche Lipidstoffwechselstörung, die bei einer großen Zahl der Betroffenen

bereits im Kindesalter zu stark erhöhten LDL-C-Werten führt. Diese erhöhen das Risiko für arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich, sodass die Patienten unbehandelt bereits sehr jung schwerwiegendste kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle erleiden können. Werden die Patienten jedoch bereits ab dem Kindesalter diagnostiziert und konsequent mit Lipidsenkern behandelt, kann das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erheblich reduziert werden. Daraus ergibt sich die frühzeitige und konsequente Reduktion des LDL-C-Wertes als das wesentliche und vor allem patientenrelevante Therapieziel. Der kausale Zusammenhang zwischen der Senkung des LDL-C und der Senkung des kardiovaskulären Risikos wurde bereits in einer Vielzahl von Studien demonstriert und ist auf Kinder übertragbar. In Deutschland kommen jährlich höchstens 930 pädiatrische Patienten mit heterozygoter FH und maximal zwei Patienten mit homozygoter FH in der hier relevanten Altersgruppe von 10 und 11 Jahren für eine medikamentöse LDL-C-Senkung infrage. Mit bisherigen Therapieoptionen werden jedoch die Behandlungsziele entsprechend der Leitlinienvorgaben oder auch eine größtmögliche Reduktion des Risikoparameters LDL-C manchmal nicht erreicht. So verbleibt ein sehr hohes lebenslanges Risiko für eine frühe Manifestation der Arteriosklerose und somit vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen. Ebenso erleiden die jungen Patienten Einschränkungen der Lebensqualität, falls eine langfristige Lipidapherese als Ultima Ratio in Betracht gezogen wird.

Aus diesen Gründen bedarf es dringend neuer Therapieoptionen, die eine langfristige und größtmögliche Senkung des LDL-C gewährleisten und spezifisch für Kinder und Jugendliche zugelassen sind. Diese Anforderung erfüllt Evolocumab als erster PCSK9-inhibierender monoklonaler Antikörper mit pädiatrischer Zulassung und dem hohen LDL-Senkungs-Potenzial von 38 Prozent, dem bekannten Sicherheitsprofil und einer sehr guten Verträglichkeit.

Als weiteren wesentlichen Punkt unsererseits möchten wir auf die Umsetzung der zVT eingehen. Wir möchten darauf hinweisen, was ich zu Beginn hervorgehoben hatte: Es handelt sich um Kinder ab 10 Jahren, die zum Wohle der Entwicklung in der Pubertät in der Regel von Kinder- und Jugendmediziner konservativ behandelt werden. Für die Einstufung der lipidsenkenden Therapie als maximal tolerierbar bzw. optimiert ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen die Entscheidung des behandelnden Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend. Für pädiatrische Patienten sind im Gegensatz zu Erwachsenen keine klaren Algorithmen zur Therapieeskalation definiert, weder in den Leitlinien noch in den Fachinformationen der zugelassenen Therapieoptionen. Daher kann die maximal tolerierte Dosis eines pädiatrischen Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden. Somit wurde die korrekte Patientenpopulation in der Studie eingeschlossen. Eine stabile, patientenindividuell optimierte lipidsenkende Hintergrundtherapie, wie sie in der HAUSER-RCT eingesetzt wurde, entspricht zudem der adäquaten Umsetzung der zVT. Daraus folgend ergibt sich aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die pädiatrischen Patienten mit heterozygoter FH, bei denen diätische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft worden sind. Aufgrund der sehr geringen Populations- und Studiengröße, trotz der für die Patienten mit homozygoter FH gezeigten sehr guten LDL-C-Senkung fordern wir dort keinen Zusatznutzen.

Zusammenfassend senkt Evolocumab das LDL-C bei pädiatrischen Patienten signifikant im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen bei gleichzeitiger sehr guter Verträglichkeit. Damit senkt sich ebenfalls das Lebenszeitrisiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse; für Patienten ist das von hoher Relevanz.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns zentralen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Friederich. Ich kann sofort an das anschließen, was Sie am Schluss gesagt haben. Meine Frage geht an die Kliniker. Welche Vortherapien würden Sie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH oder HoFH in Betracht ziehen, bevor Sie die Gabe von Evolocumab erwägen? Eine weitere Frage, die für die Entscheidung wichtig ist, was in die Nutzenbewertung einbezogen werden kann: Welche Kriterien legen Sie für die Therapieentscheidung und insbesondere für die Therapieeskalation bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH oder HoFH zugrunde? Frau Friederich hat gesagt, dass es in den Leitlinien und an anderen Stellen anders als bei Erwachsenen keine klaren Dosierungsalgorithmen gibt, sondern dass es im Prinzip eine Einzelfallentscheidung ist, inwieweit ein Patient auftitriert wird, und nicht immer die Maximaldosis das Optimum darstellt. Das wäre eine ganz spannende Frage, zu der wir uns von Ihnen ein bisschen Erhellung erhoffen. Wer möchte von den Klinikern beginnen?

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Vielleicht mache ich als Pädiater das; ich habe die Nutzenbewertung geschrieben.

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

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Es ist in der Pädiatrie anders als in der Erwachsenenmedizin. Wir Pädiater sind durchaus sehr zurückhaltend mit der Therapie. Das sieht man daran, dass wir den Einsatz der Statine nach wie vor nicht vollständig hinbekommen. Es sind zwei Probleme. Erstens sind viel zu wenig FH-Patienten erkannt. Das zweite Problem ist, dass, wenn sie erkannt sind, die Therapie nicht ausreichend ist. Wenn Sie fragen, welche Therapien wir einsetzen würden, wenn wir den Patienten erkannt haben, dann antworte ich: Es sind Statine. Rosuvastatin ist ab dem 6. Lebensjahr zugelassen, Atorvastatin ab 8 Jahren, Pravastatin ab 8 Jahren und andere ab 10 Jahren. Das führt nicht immer zum Erfolg, bringt uns nicht immer in den Bereich, den wir erreichen möchten. Wir haben mit dem Robert-Koch-Institut Normalwerte bei Kindern festgelegt. Es ist so, dass wir grundsätzlich mit weit über 50 Prozent unter 100 liegen. Das heißt, die normalen Werte für Kinder sind eher unter 100. Wir sagen: 110 ist der erwünschte Zielbereich, auf den wir die Kinder herunterbekommen möchten. Wir haben in den Leitlinien geschrieben, es sollte auf jeden Fall unter 130 sein. Wenn es zwischen 130 und 160 ist, gibt es bestimmte Bedingungen, relativ kompliziert, wo wir sagen: Dann soll therapiert werden. Eine Therapie ist bei LDL über 190 stets angezeigt.

Eine Therapieeskalation wird dann sein, wenn wir zum Beispiel mit Pravastatin bei 30 mg, 40 mg angelangt sind. Dann geben wir Ezetimib dazu. Damit haben wir die Möglichkeit der Senkung des LDL um 17 Prozent bekommen. Wenn wir dann nicht zurechtkommen, können wir auf ein potenteres Statin umschalten, zum Beispiel Atorvastatin oder Rosuvastatin. Nach meiner persönlichen Erfahrung ist es in vielen Fällen schon so, dass wir die Patienten in den gewünschten Bereich bekommen können. Aber es gibt, abhängig von dem Wert, bei dem wir starten, schon Patienten, wo wir nicht in den Bereich kommen, den wir haben möchten. In diesen Fällen wäre es sinnvoll, eine weitere Medikation zu haben, sozusagen eine Therapielücke zu schließen. Diese Therapielücke wäre durch PCSK9-Hemmer gegeben. Was wir vermeiden wollen, ist eine Lipoprotein-Apherese. Eine Lipoprotein-Apherese ist für die Patienten außerordentlich anstrengend. Es ist für die Krankenkassen sehr teuer. Aber das interessiert mich als Arzt weniger. Für mich ist wichtig, dass die Patienten darunter leiden. Zumindest ist sie mit Sicherheit die einzige Therapiemöglichkeit, die wir haben, um diese Patienten zu behandeln, bei denen wir mit Statinen und mit Ezetimib in der Kombination nicht erfolgreich sind, entweder weil wir die Zielwerte nicht erreichen oder aber, weil die Patienten das nicht vertragen. Die Lipoprotein-Apherese ist eine effektive Methode. Hier können die Kollegen – ich selber mache das nicht – immerhin bis zu 77 Prozent das LDL senken.

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

Frau Dr. Vogt (DGFF): Ich kann das als Erwachsenenmedizinerin nur unterstreichen. Wir überblicken viele Familien, weil die Eltern, die im frühen Alter betroffen sind, wegen ihrer Kinder fragen, die Kinder mitbringen und wir diese mitberaten, möglichst in Zusammenarbeit

mit den Pädiatern. Somit empfehlen wir das absolut identisch: früh anfangen mit einem Statin. Wir eskalieren auch mit Ezetimib. Das sehe ich eigentlich nicht als Eskalation, sondern als Nutzen der vorhandenen, sehr gut verträglichen und effektiven Therapie. Wir sehen vor allem in der Spezialambulanz die wirklich schwer betroffenen Leute. Das sind viele mit einer heterozygoten FH – homozygot ist recht selten –, wo für die Kinder, wie es Herr Schwab gerade beschrieben hat, eine Therapielücke verbleibt, um das LDL ausreichend senken zu können. Es ist also ganz klar das gleiche Vorgehen wie bei Erwachsenen, dass man sich um den Lebensstil kümmert, eine allgemeine Lebensstilberatung macht. Wir brauchen meistens im Familienverbund Statin, Ezetimib und eventuell noch PCSK9-Hemmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Vogt. – Herr Professor Neu, bitte.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Ich würde gerne das, was die beiden Vorredner gesagt haben, in einem Punkt ergänzen. Es ist ganz klar, wir haben das Instrumentarium Lebensstiländerung, wir haben die Statine, und wir haben in einzelnen Fällen Ezetimib als Instrument. Auf der anderen Seite stellen sich genau mit diesen Instrumenten erhebliche Probleme. Wir haben eine Klientel vor uns, die ohne jeglichen Leidensdruck eine Therapie durchführen soll. Von dieser Klientel eine Lebensstiländerung zu erwarten, ist nahezu ausgeschlossen, zumal wir uns in einer Altersgruppe befinden, in der zunehmend schwindend elterliche Kontrolle greift, wenn es um abendliche regelmäßige Medikamenteneinnahme geht. Stellen Sie sich einen 16-Jährigen oder eine 17-Jährige vor; die sind abends noch nicht einmal zu Hause, geschweige denn, dass sie ihre Medikamente nehmen. Das heißt, die Lebensstiländerung ist etwas, was nicht funktioniert. Das muss man ganz klar konstatieren. Die regelmäßige Medikation ist Wunschdenken. Selbst wenn wir versichert bekommen, dass sie stattfindet, sind es maximal 30 Prozent. Da ein Instrument zu haben, das einerseits eine belegte Wirksamkeit hat und andererseits von der Verabreichung her uns ermöglicht, alle zwei Wochen durch eine Injektion so etwas zu erzielen, das ist so ähnlich wie bei einer Hyposensibilisierung; da geht man auch alle zwei Wochen hin. Das halte ich für eine realistische Option und damit sowohl individuell als auch gesundheitsökonomisch für sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Neu. – Herr Müller-Wieland, ist das okay, oder haben sie noch eine Ergänzung? – Sie haben die Probleme der regelmäßigen Medikation bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen zustimmend zur Kenntnis genommen. Das unterstreiche ich auch.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): 100 Prozent. Keine Ergänzungen, auch nicht, ob die Erwachsenen abends zu Hause sind. – Schönen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Erwachsenen sind daheim, aber die Kinder suchst du vergeblich. Das ist das Problem. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Vor dem Hintergrund, dass zu Studienbeginn der mittlere LDL-C-Wert bei 184 mg/dl lag, ist jetzt meine Frage, wie Sie die lipidsenkende Therapie im Placeboarm einschätzen, auch im Hinblick darauf, dass nur bei 20 Prozent eine hohe Dosis eingesetzt wurde. Bei 80 Prozent der Patienten gab es eine mittlere oder niedrige Statindosis und nur bei 13 Prozent der Patienten eine zusätzliche Gabe von Ezetimib. In der Stellungnahme haben Sie geschrieben, dass bei einem überwiegenden Anteil der Fälle das Ziel von 130 zu erreichen ist. Vor diesem Hintergrund möchte ich gerne die lipidsenkende Therapie beurteilt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer von den Klinikern möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Karl, ich glaube, das könntest am ehesten du beantworten.

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Die Senkung in der Placebogruppe ist ein typischer Effekt, der bei sehr vielen Studien auftritt, einfach weil die Patienten auf das, was sie tun, konzentriert sind. Damit ergibt sich häufig eine Senkung. Die Sache mit LDL 184: Das ist in der Tat ein LDL, das deutlich erhöht ist. Die Senkung ist unter den PCSK9 in 73 Prozent der Fälle, wenn ich das

richtig im Kopf habe, geglückt. Ein Medikament, das LDL zu senken, ist für uns ein guter Erfolg in der Pädiatrie. Führen Sie sich vor Augen, dass in der Pädiatrie die Therapie vielfach nicht umgesetzt wird oder mangels Erfahrung nicht durchgeführt wird. Ich habe vor Jahren eine Studie in Diabetes Care gehabt. 26 Prozent der Diabetiker hatten eine nach den Leitlinien zu behandelnde Hyperlipidämie gehabt, aber gerade 0,4 Prozent sind wirklich therapiert worden. Das heißt, wenn wir es schaffen, den Pädiatern ein Instrument in die Hand zu geben, das wie dieses Medikament sehr gut verträglich ist, dann wäre das von unserer Seite sehr zu begrüßen. Denn damit bekämen wir ein weiteres Instrument in die Hand, wie wir die zurzeit missliche Behandlungssituation verbessern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Frau Kunz, Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Vielleicht habe ich meine Frage nicht klar genug gestellt. Meine Frage zielte nicht auf den Evolocumab-Arm ab, sondern auf den Placeboarm. Dort hatten die Patienten zu Studienbeginn einen LDL-C-Wert im Mittel von 184. Das ist wirklich sehr hoch. Die Patienten haben dort zu 80 Prozent eine mittlere oder niedrige Statindosis erhalten. Nur 13 Prozent der Patienten haben zusätzlich Ezetimib erhalten. Meine Frage ist: Ist die lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn bei einem LDL-C-Wert von 184 als ausreichend einzuschätzen?

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Definitiv nicht. Das zeigt nur, wie die Situation der Patienten wirklich ist. Ich habe es schon gesagt: Wir haben eine völlig unzureichende Therapie unter Pädiatern. Ich denke, es zeigt wunderbar: Die Patienten sind nur mit einer mittleren Statindosis behandelt, weil Pädiater vielleicht Angst haben, eine höhere Statindosis zu geben. Es gibt die Angst davor, dass sie sich Nebenwirkungen einfangen. Es gibt auch zu wenige, die Ezetimib geben. Schauen Sie einmal – Frau Vogt kann das bestätigen –: Die allerwenigsten Mitgliedern der DGFF sind Pädiater. Das ist leider so. Es gibt keine gute pädiatrische Lipidologiegrundlage. Das muss man so sehen. Ich glaube, die Ergebnisse, die sich in der Placebogruppe zeigen, sind einfach nur die Realität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Frau Vogt, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Genau so ist es. Das ist der Alltag. Die Häufigkeit, dass Ezetimib verschrieben wird, ist bei Erwachsenen genauso. Ich denke, hier spiegelt die Studie einfach den Standard of Care wider. Ihre Frage zielte darauf ab: Wie machen wir es im Alltag? Man würde nicht an erster Stelle einen PCSK9-Inhibitor wählen, sondern man würde die Statin- und Ezetimib-Therapie optimieren. Ob man bei einem Kind die maximale Dosis von einem Statin nehmen würde, wie ich es bei einem Erwachsenen auf jeden Fall fordere? Das würde ich anders sehen. Man muss Kinder spezifischer und individueller betrachten. Das Ezetimib würde ich bei den Kindern genauso wie bei den Erwachsenen gerne deutlich häufiger sehen. Welchen Patienten, welchen Kindern würde man einen PCSK9-Inhibitor geben? Man würde natürlich auf die Dreifachkombination gehen, sofern das Statin vertragen wird; das kommt immer noch dazu. Kinder vertragen es in der Regel erfreulicherweise gut, zumindest die, die ich überblicke. Das ist somit kein Hinderungsgrund für die Entscheidung pro PCSK9-Inhibitor, sondern es spiegelt wirklich die Realität wider.

Vielleicht noch ein Aspekt in die Zukunft, was wir auch bei den Erwachsenen gesehen haben. Wenn wir eine weitere Therapieoption bekommen, die mehrere Vorschritte erfordert, dann verbessert das die Basistherapie mit Statin und Ezetimib, weil man mehr schaut. Das gilt nicht so sehr für die Spezialambulanz; wir machen das natürlich. Unser Ziel ist, mehr Pädiater an unsere Seite zu bekommen.

Vielleicht noch ein Aspekt, was die Pädiatrie betrifft. Ich halte es für eklatant wichtig, dass das über diesen Weg mehr in die Köpfe kommt. Die Pädiater sehen sehr selten die Folgeschäden der Hypercholesterinämie. Die sehen wir im Erwachsenenalter. Es ist der fehlende Leidensdruck; hohes LDL tut nicht weh. Der Herzinfarkt kommt mit 20, mit 25 oder mit 50,

was immer noch sehr früh ist. Das sehen die Pädiater nicht mehr. Auch das muss man bei solchen Überlegungen im Kopf haben. Je mehr wir an der Hand haben, je mehr Möglichkeiten wir haben, je mehr wir nachdenken können, umso mehr kommt es in die Köpfe der Behandler.

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

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Frau Vogt hat völlig recht. Es ist auf der Therapeutenseite genauso wenig verankert wie auf der Patientenseite. Auf der Patientenseite ist es der fehlende Leidensdruck, auf der Therapeutenseite das fehlende Erlebnis des Erfolgs einer solchen Therapie. Es ist gar keine Frage, dass Lebensstiländerung und Statine an erster Stelle kommen. Aber wir werden damit sehr schnell enden. Das heißt, das, was wir damit erreichen, was wir damit an Effekten sehen, ist marginal. Solange durch die Therapie nicht ein besserer Effekt erkennbar wird, so lange werden wir die Therapie nicht auf die breite Masse anwenden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neu. – Ich habe ergänzend noch eine Wortmeldung von Herrn Professor Schwab. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Ich wollte ganz kurz noch eine Studie einführen. Es sind die Erfahrungen der pädiatrischen Amsterdamer Gruppe. Dort wurden die Patienten bis zum 39. Lebensjahr verfolgt, und zwar Eltern plus die Patienten. Da hat man gesehen: Statine werden gut eingesetzt. Die betroffenen Patienten werden auf das Niveau der nicht betroffenen Geschwisterkinder abgesenkt. Es sind 20 Jahre Erfahrung mit Statinen bei pädiatrischen Patienten. Was uns alle in dieser Arbeit von Frau Luirink im „New England Journal“ beeindruckt hat, ist, dass bis zum 39. Lebensjahr 40 Prozent der Eltern – nicht der behandelten Kinder – ein kardiovaskuläres Ereignis gehabt haben. Das ist wirklich kein Alter. 10 Prozent dieser Eltern sind bereits verstorben. Daran sieht man ganz klar: Wir müssen früher therapieren, und zwar suffizient therapieren, dann können wir Dekaden von lebenswertem Leben erhalten. Ich glaube, da muss man alle Möglichkeiten bekommen, die man haben kann, um diese Dekaden von Leben zu erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schwab. – Frau Stein vom pU, bitte.

Frau Stein (Amgen): Ich wollte kurz ergänzen. In der Studie HAUSER-RCT erhielten 80 Prozent der Patienten ein Statin in hoher oder moderater Intensität. Das basiert auf der ACC-AHA-Klassifikation der Statinintensität für Erwachsene. Das heißt, nur 20 Prozent bekamen es in niedriger Intensität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stein. – Frau Kunz, sind Ihre Fragen beantwortet, oder haben Sie weitere?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank, die Fragen sind beantwortet. – Frau Stein, 80 Prozent haben eine mittlere oder niedrige Dosis erhalten. Insgesamt haben nur 20 Prozent eine hohe Dosis erhalten. 60 Prozent, der größte Teil, hat eine mittlere Dosis erhalten. Das wollte ich konkretisieren. – Vielen Dank.

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

Frau Teupen: Ich habe das mit den Statindosen auch anders gelesen. – Ich hätte eine Frage zur grundsätzlichen Relevanz in dieser Patientenpopulation zum LDL-C-Wert. Es ist die Frage: Welche anderen patientenrelevanten Endpunkte hat man noch? Die Kinder und Jugendlichen haben keinen Krankheitsdruck.

Dann eine Frage zur Studiendauer an die Experten, 6 Monate, 12 Monate. Ab wann kann man eine relevante LDL-C-Wert-Senkung erwarten? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen, wer möchte?

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Darf ich nachfragen: Meinen Sie eine relevante Senkung oder die Relevanz der Senkung?

Frau Teupen: Einmal grundsätzlich die Relevanz des Endpunktes, darauf bezogen: Ist es ein patientenrelevanter Endpunkt, oder welche anderen gibt es noch? Dann die Frage, ob eine Studiendauer von 12 Monaten oder 6 Monaten ausreicht. Was sieht man in der Versorgung? Wie schnell ist mit einer relevanten Änderung oder Senkung des LDL-C-Wertes zu rechnen? – Ist es klar geworden?

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Ja. – Im Kindesalter mit Endpunkten zu diskutieren, ist schwierig. Dann können sie ihrem Enkel das Ende der Studie anvertrauen. Es gibt eine Studie, jetzt publiziert im „New England Journal“, auf Pediatrics. Dort wurden Kinder untersucht und 27 Jahre später, im Erwachsenenalter, noch einmal. Die Dyslipidämie im Kindesalter hatte einen unabhängigen Einfluss auf die Intima- und Mediadicke im Erwachsenenalter. Das zeigt, dass man versuchen sollte, im Kindesalter definitiv die Cholesterinwerte zu senken. Das zeigt sich im Extremfall daran, dass Sie Kinder mit einer homozygoten Hypercholesterinämie haben, die mit dreieinhalb oder fünfeinhalb einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt haben. Wenn die LDL-Werte hoch genug sind, können Kinder auch versterben. Wir Ärzte versuchen letztendlich, das LDL zu senken, weil wir wissen: Hohe Werte können selbst im Kindesalter schon zu kardiovaskulären Ereignissen führen. Es ist selten der Fall, dass bei einem Fünfjährigen ein Myokardinfarkt passiert. Aber kasuistisch ist das vier- oder fünfmal beschrieben. Es kommt vor. Das zeigt Ihnen, dass das eine absolute klinische Relevanz hat.

Zur zweiten Frage, 6 oder 12 Monate. Es ist einfach so, dass man im Kindesalter kaum längere Studien machen kann. Es ist für die Kinder belastend, es ist für die Eltern belastend. Das ist ein Aspekt, warum ein halbes Jahr eine ausreichende Länge ist. Das ist durch Leitlinien von der EMA so bestätigt worden. Die empfehlen 12 Wochen für Therapie mit einem bekannten Wirkmechanismus. Das ist in Ordnung.

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

Frau Dr. Vogt (DGFF): Genau das Gleiche, was Herr Schwab gerade gesagt hat, wollte ich auch sagen. Es geht sehr schnell, dass wir Effekte auf das LDL sehen können. Wir brauchen mitnichten ein Jahr oder gar länger. In zwei, drei Monaten können wir das dokumentieren. Insofern reicht es völlig aus, wenn die Studie 12 Monate dauert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Vogt. – Frau Teupen, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich wollte noch etwas zu den Begleittherapien sagen. Aber wo wir gerade bei dem Thema Studiendauer sind: Es geht nicht ausschließlich um die Beobachtung des LDL-C. Wir schauen auch Nebenwirkungen an. Vor diesem Hintergrund ist mir nicht wirklich ersichtlich, warum wir gerade bei Kindern sagen: Wir akzeptieren eine kürzere Studiendauer, obwohl wir ethisch viel sicherere Daten haben, wenn wir die Kinder in klinischen Studien länger beobachten. – Das nur dazu.

Ich wollte ganz kurz auf die Situation der Studie HAUSER-RCT zurückkommen. Es wurde sehr klar herausgearbeitet, was anders hätte gemacht werden müssen. Wir haben in der HAUSER-RCT Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die auf einer noch nicht maximalen Statindosis sind. Es gibt unterschiedliche Definitionen, aber 80 Prozent sind auf einer niedrigeren oder mittleren Dosis. Wir haben keine Informationen über die Gründe, warum diese Dosis vor Studienbeginn nicht weiter gesteigert werden konnte. Die Zulassung ist so, dass sie auf der maximal tolerierbaren Dosis aufsetzt. – Das ist das eine, was vorher passiert ist.

Das andere ist das, was im Studienverlauf passiert ist. Es gab überhaupt keine Anpassung der Therapie, auch keine Möglichkeit dazu. Bei keinem einzigen Patienten oder bei keiner einzigen Patientin wurde die Therapie in irgendeiner Art und Weise angepasst. Wenn ich die Kliniker

richtig verstanden habe, ist das eine Situation, die man bei Patientinnen und Patienten, die einen so hohen LDL-C-Wert haben, ändern möchte. Sie hatten im Median 184. Das heißt, die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten einen Wert, der bei 184 oder höher lag. Der Maximalwert war über 300. Verstehe ich das richtig, dass man da auf jeden Fall überlegen würde, welche therapeutischen Möglichkeiten man ausschöpft, insbesondere vor dem Hintergrund, dass lediglich 13 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Ezetimib bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Professor Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Ich habe einen ganz kurzen Kommentar zur Studiendauer. Frau Nink, ich verstehe das Bedürfnis nach einer längeren Studiendauer. Das hätten die Pädiater auch. Aber es ist ganz einfach bar der pädiatrischen Realität. Sie bekommen keine ausreichende Teilnahme für eine längere Studiendauer. Das ist so in der Kinderheilkunde. Das muss man als gegeben hinnehmen. Das betrifft nicht nur diese Substanz, sondern alle anderen auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal zur Dosierung. Wenn 80 Prozent der Patientinnen und Patienten einen Wert über 184 haben, im Maximum 300, stellt sich in der Tat die Frage, die schon die Eingangsfrage war: Was ist bei diesen pädiatrischen Patienten die maximal tolerierbare Auftitrierung einer Statintherapie? Darum hat sich die Frage von Frau Kunz schon gedreht. Ist das einigermaßen als praxisrelevant anzusehen? Wenn ja, warum, wenn nein, wieso nicht? Ich habe das Gefühl, wir drehen uns ein bisschen im Kreis.

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Darf ich darauf antworten?

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

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Dass wir die nicht maximale Dosis, die man sich überlegen kann, bei Kindern sehen, liegt einfach daran, dass die Eltern sagen: Das machen wir nicht mit; wir wollen nicht, dass unser Kind die maximale Dosis bekommt. Das ist das, was wir im Alltag sehen. Eltern sind bei Dosiserhöhungen ausgesprochen skeptisch. Das ist die Verantwortung der Eltern gegenüber ihren Kindern. Das ist etwas völlig anderes als im Erwachsenenalter. Dort sagt der Doktor: Jetzt nimmst du die doppelte Dosis. Dann macht der das, und das ist kein Problem. In der Pädiatrie ist das sehr wohl ein Problem, weil der Weg über die Eltern geht.

Eine Anpassung der Therapie während der Studie – ich bin kein Experte – ist, glaube ich, studientechnisch schwierig. Wenn man eine Anpassung machen würde, die vielleicht nicht ganz compliant ist, dann hat man innerhalb der Studie Probleme, zu sagen: Was kommt woher? Aber vielleicht bin ich hier nicht der Experte. Andere werden sicherlich ausgewiesener sein, als ich es bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Frau Tabbert-Zitzler vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Tabbert-Zitzler (Amgen): Ich möchte ein paar Punkte kurz ergänzen. Der eine ist, dass wir per Zulassung nicht unbedingt von der maximal zugelassenen Dosierung sprechen müssen, auch nicht bei den Erwachsenen. Es geht um Verträglichkeit, um das individuell verträgliche Statin und die Hintergrundtherapie, die laut Verordnungseinschränkung notwendig ist. Wir haben gehört, dass bei Kindern wesentlich konservativer vorgegangen wird. Das wird nicht nur hier diskutiert, sondern auch in den Leitlinien so vorgegeben. Den Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurde individuell vom betreuenden Arzt die maximal tolerierte Statindosis und übrigens auch Ezetimib vorgegeben. Das heißt, es war vor Studienbeginn notwendig, schon vor dem Screening, dass dieser Wert erreicht war. Das musste vier Wochen entsprechend durchgeführt werden.

Das heißt, dass natürlich – das ist der letzte Punkt – im Rahmen der Studie, wenn die klinische Notwendigkeit gesehen wurde, der Arzt die Möglichkeit hatte, es anzupassen. Sie haben selbst gesagt, dass das nicht der Fall war. Die Ärzte haben, weil sie in der Pädiatrie konservativ

therapieren, wie es von Professor Schwab vorhin gesagt wurde, diese Eskalation nicht als notwendig gesehen. Aber es wäre studententechnisch möglich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch einmal Frau Nink.

Frau Nink: Vielen Dank. – Welche Frage interessiert uns hier? Uns interessiert die Frage: Wie wäre es in einer Welt, in der es Evolocumab nicht geben würde? Was würde man mit den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm machen? In einer klinischen Studie geht es nicht nur darum, den Vergleich gegenüber Placebo anzuschauen, wie Sie es formuliert haben. Wir wollen den Zusatznutzen gegenüber dem, was es bisher an therapeutischem Standard gibt, sehen. Ich kann schon nachvollziehen, dass Sie sagen: Man wird nicht alle Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern dahin bringen, dass man die Dosis erhöht. Aber es war in der Studie nicht erlaubt, dass etwas angepasst wird. Die Frage ist: Was würden Sie mit den Kindern in einer Welt machen, in der es kein Evolocumab gibt, die mit diesen hohen Werten in Ihre Praxis kommen? Würden Sie bei denen nichts unternehmen oder zumindest den Eltern anraten, etwas zu unternehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Vogt und Herr Schwab haben sich gemeldet, und Herr Neu hat ganz empört den Kopf geschüttelt. Ladys first: Frau Vogt beginnt.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Sie sagen genau das, nur andersherum formuliert, wie es Professor Schwab vorhin dargestellt hat. Wie es in dem Kontrollarm gelaufen ist, so ist die Realität. Es passiert eben nicht, dass man es schafft, die Eltern dahin zu bringen, dass die Kinder mehr Medikament nehmen. Das ist die Realität seit vielen Jahren.

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

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Wenn es zu hoch wird, müssen wir diese Patienten in eine Lipoprotein-Apherese bringen. Das ist für den Patienten schlichtweg ausgesprochen anstrengend. Eine Lipoprotein-Apherese dauert häufig vier, fünf Stunden. Da fällt für die Kinder die Schule flach. Das andere Problem ist, dass die Krankenkassen weitaus mehr zu bezahlen haben als für ein Medikament. Das sind praktische Probleme, in die wir dann kommen, wenn wir die LDL-Werte nicht suffizient herunterbekommen, wenn wir Statine und Ezetimib bei den Patienten als nicht verträglich erfahren oder die Absenkung nicht ausreichend hoch ist. Diese Alternative bleibt. Sie ist effektiv, aber belastend. Das wäre unsere pädiatrische Antwort auf bleibend hohe Werte von 300 oder so etwas.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Warum ich so energisch den Kopf geschüttelt habe, Frau Nink: Die Welt ohne Evolocumab ist genau die Welt, die ich seit 30 Jahren erlebe, das heißt eine therapeutisch erfolglose Welt, eine Welt, die in die Lipoprotein-Apherese oder in die Folgeerkrankungen mündet, und das schon sehr früh. Genau das ist die Situation heute. Die Frage: „Was würden Sie ohne tun?“, ist genau die Frage: Was haben Sie bisher gemacht? Erfolglos therapiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink hat, glaube ich, ein Stück weit hinterfragen wollen. Sie stellen auf die Rolle der Eltern ab, was Medikation angeht. Wir sprechen nicht von einer maximal zugelassenen, sondern von einer maximal tolerierbaren Therapie, worunter ich eine solche verstehe, die nicht mit tiefgreifenden Nebenwirkungen für den Patienten verbunden ist. Sie sagten eingangs: Die Eltern überwachen nicht, ob die Kinder das Medikament nehmen, egal ob die Eltern abends nicht daheim sind oder die Kinder nicht. Jetzt höre ich: Die Eltern verhindern auch noch, dass die Kinder die möglicherweise noch tolerierbare, aber von ihnen aus welchen Gründen auch immer nicht gewollte Dosierung bekommen. Das ist das, was Frau Nink adressieren möchte. Für eine Studie wäre es einigermaßen hübsch, wenn man zumindest theoretisch darstellen könnte: Was wäre der Effektunterschied, wenn man jenseits der Befindlichkeit der Eltern oder was auch immer bis an die Grenze der maximal tolerierbaren Dosis gegangen wäre? Wir sind bei einem Wert von 184 ein ganzes Stück von der Apherese entfernt. Herr Müller-Wieland, wir haben uns

hundertmal über die Apherese unterhalten. Es wäre absurd, wenn man bei 160 oder 180 sagen würde: Das Kind wird einmal in der Woche zur Apherese geschickt. Wenn ein Kind 300 oder 350 hat und die Eltern bockig wären – ich formuliere bewusst so –, dann würde ich den Eltern sagen: Liebe Eltern, entweder seid ihr mit einer Dosiserhöhung einverstanden, damit wir die Werte senken können, die Alternative wäre eine Apherese, einmal in der Woche die Schule versäumen. Deshalb fällt mir das ein bisschen schwer. Natürlich ist es eine schwierige Therapiesituation. Natürlich haben wir als zusätzliches Glied die Eltern dazwischen. Natürlich haben wir den fehlenden Leidensdruck. Frau Nink adressiert – das ist die Hauptkritik –: Kann man das nicht in irgendeiner Form ein Stück weit befördern, oder ist man zu Erfolglosigkeit, die Sie, Herr Neu, so drastisch beschreiben, verdammt, weil die Leute unvernünftig sind? Dann ist in der Studie die Behandlungsrealität abgebildet, aber nicht das Studienprotokoll. Denn da steht nicht, was die Eltern wollen, sondern da ist von einer maximal tolerierbaren Dosierung die Rede. – Frau Nink, ich habe versucht, das auf den Punkt zu bringen. – Dazu hat sich Frau Vogt gemeldet.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Ich denke, ich kann für alle sprechen, dass wir selbstverständlich versuchen, sowohl die Kinder und Jugendlichen wie die Eltern auf die Seite der optimalen Therapie zu bringen. Jetzt geht es um eine zusätzliche Möglichkeit, die wir an die Hand bekommen, weil wir mit einem noch viel breiteren Spektrum bei Kindern umgehen müssen als bei Erwachsenen. Auch da ist es nicht einfach, wie Sie aus den vielen Anhörungen wissen, in denen wir diskutiert haben. Die Studie zeigt klar den positiven Effekt auch bei Kindern. Wir hätten es nicht anders erwartet. Wir freuen uns immer, wenn es eine Kinderstudie gibt, die eine gute Länge hat. Mit dem Evolocumab haben wir ein massiv verbessertes Armamentarium. Vielleicht sagt der eine oder andere Elternteil: Okay, die doppelte Dosis Statin, damit das Kind keinen Pen braucht. Das mag es alles geben. Aber je mehr wir an der Hand haben, umso individueller können wir mit den Eltern und den Kindern diskutieren, um sie dahin zu bringen. Denn wir wissen, je niedriger das LDL ist, umso besser ist das für den langfristigen Verlauf der Menschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Schwab.

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Wenn wir sagen: Es ist schwierig, diese Patienten vernünftig zu therapieren, dann ist das in der Allgemeinheit richtig. Wenn wir in die Zentren schauen, wenn die Patienten zu mir kommen, dann bekomme ich es in den meisten Fällen hin, dass sie das Vertrauen haben und wir den Wert unter einen bestimmten Level senken können. Es ist immer die Sichtweise: Wie ist es im ganzen Gebiet, wie ist es in einem Zentrum? Es ist nicht die Allgemeinheit, die schlecht eingestellt ist. Nur bei wenigen Patienten, die uns aufsuchen, bekommen wir es nicht hin, dass sie mit Statinen und mit Ezetimib behandelbar sind. Trotzdem gibt es aus unserer Sicht – Andreas, sag mir, wenn du nicht dieser Meinung bist – eine Therapielücke, wo wir mit den bisherigen Methoden nicht hingekommen sind und wo wir sagen: Jetzt ist es schön, wenn wir ein neues Instrument haben, womit wir mit wenig Nebenwirkungen – das ist eben auch angesprochen worden – behandeln können. Das ist das, was uns bei diesem sicherlich nicht überwiegenden Teil, sondern bei den durchaus wenigen Patienten interessiert. Das ist für uns der Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Herr Neu, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Ich wollte nur zustimmen.

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

Frau Stein (Amgen): Ich wollte kurz zwei Ergänzungen zur Anmerkung von Frau Nink aus studienmethodischer Sicht machen. Im Studienprotokoll war durchaus festgehalten, dass die LLT bei klinischer Notwendigkeit angepasst werden konnte. Bei keinem der Patienten hat das stattgefunden. Die klinische Notwendigkeit wurde vom Prüfarzt während der Studie nicht gesehen.

Dann wollte ich ergänzen zur Forderung nach einer im Studienverlauf dynamisch anpassbaren lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Das wäre im Rahmen eines RCT mit erheblichen methodischen Einschränkungen verbunden und könnte zu einer verminderten internen Validität und Aussagekraft des RCT führen. Daher ist es aus unserer Sicht im Rahmen einer klinischen Studie nicht sinnvoll und würde auch nicht der zVT entsprechen. Hier könnte es zu einer Verzerrung des wahren Effektes kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Verlauf des LDL-C-Wertes im Placeboarm. Es gibt die Statistik in der Nutzenbewertung über die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes. Man sieht im Placeboarm, dass wenig passiert. Gibt es auch separate Auswertungen, die die Veränderung des LDL-C-Wertes in Abhängigkeit von der Statindosis bzw. von der Art der lipidsenkenden Therapie darstellen, also ob es eine Monotherapie mit Statin oder eine Kombinationstherapie mit Ezetimib war oder ob es ein hohes, mittleres oder niedrig dosiertes Statin war? Gibt es dazu Auswertungen, könnten Sie diese nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Stein, bitte.

Frau Stein (Amgen): Im Rahmen der Subgruppenanalysen, die im Dossier vorgegeben waren, haben wir auch den Einfluss der lipidsenkenden Hintergrundtherapie bzw. der Statinintensität, also hoch, moderat oder niedrig, auf die LDL-C-Senkung untersucht und alle weiteren Endpunkte. Hier gab es im Rahmen der Subgruppenanalysen keine signifikanten Interaktions-p-Werte. Wir würden nicht von einem Einfluss der lipidsenkenden Hintergrundtherapie bzw. der Statinintensität auf die LDL-C-Senkung ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stein. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Sind diese Daten im Dossier zu finden? Sind sie aufbereitet? Oder besteht die Möglichkeit, dass Sie sie einreichen, damit man die Werte hat? Ich habe sie nicht gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stein.

Frau Stein (Amgen): Die Subgruppenanalysen liegen im Dossier im Modul 4 vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir so zur Kenntnis. – Frau Kunz, eine weitere Nachfrage?

(Frau Dr. Kunz: Nein, vielen Dank!)

Frau Teupen.

Frau Teupen: Das wäre exakt meine Frage gewesen. Das heißt im Prinzip, dass die Hintergrundtherapie keinen Einfluss auf die LDL-C-Senkung hatte, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

(Frau Teupen: Vielen Dank!)

Frau Nink.

Frau Nink: Ich möchte auf die Therapieanpassung zurückkommen. Es ist eine placebokontrollierte Studie gewesen. Es gab keine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sondern Add-on Placebo. Ich kann alle Dinge, die vorgebracht wurden, sehr gut nachvollziehen, dass es bei diesen Patientinnen und Patienten, bei den Kindern schwierig ist. Tatsächlich ist es so, dass es überhaupt nicht vorgesehen war, eine Anpassung zu machen, obwohl die Patientinnen und Patienten die hohen Ausgangswerte hatten. Das ist das

Grunddilemma in dieser Studie. Das wollte ich abschließend dazu sagen. Dass das nicht einfach ist, ist schon klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Dazu grundsätzlich Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielen Dank, Frau Nink. Ich kann das Dilemma durchaus nachvollziehen. Den Medical Need, den Handlungsdruck, haben die Pädiater aus der Klinik eindrucksvoll dargestellt. Hypercholesterinämie ist im Übrigen nicht nur die häufigste genetischen Erkrankung, sondern auch die bestverstandene genetische Erkrankung. LDL-Cholesterin ist ohne Frage der kausale Risikofaktor für die kardiovaskulären Komplikationen, die nicht nur im Kindesalter auftreten können. Regelmäßiger sind das die Patienten, die wir sehen, in der Erwachsenenmedizin mit einem Herzinfarkt ohne weitere Risikofaktoren im Alter von 30 Jahren. Die Kohorte in Holland, die momentan die größte ist, hat gezeigt, dass die Kinder, die adäquat behandelt worden sind, eine deutlich niedrigere Rate an kardiovaskulärer Komplikationen hatten.

Zu dem Punkt, wie man das umsetzt, Frau Nink. Alle Pädiater hier im Raum haben gesagt, das Bemühen geht dahin, das LDL-Cholesterin so gut wie möglich zu senken. Jede Kollegin und jeder Kollege würde versuchen, mit den Eltern ein Statin zu geben und so weit auszureizen, dass das LDL-Cholesterin heruntergeht. Dann kommt das Ezetimib. Wenn ich einen weiteren Medical Need für die LDL-Cholesterin-Senkung habe, nämlich mindestens < 130 zu erreichen – ich gehe noch nicht einmal auf das Ziel von 110, das Herr Schwab initial erwähnte –, dann besteht jetzt grundsätzlich die glückliche Situation, zusätzlich den Antikörper zu geben, und man muss nicht in die kritische Situation gehen: Wann und wie rechtfertige ich für diese doch recht jungen Patienten eine LDL-Apherese? Aus dieser Schleife kommen wir nicht heraus. Das ist die grundsätzlich andere Sichtweise der Medizin. Der Medical Need ist da. Ich kann den Wunsch nachvollziehen, zu sagen: Hätte man doch alles eskaliert. Das ist unzweifelhaft. Aber keiner hier würde sagen: Wir geben statt Statin oder statt Ezetimib einen Antikörper, weil es so einfach ist. Vielmehr ist es eine klare Eskalation. Das Ziel ist wirklich, die kardiovaskulären Komplikationen zu vermeiden und die LDL-Apherese seltener zu machen. Natürlich tut man sich schwer mit der LDL-Apherese, wie Herr Hecken sagte. Aber ein LDL-Cholesterin über 190 ist ein extrem hoher Risikofaktor, und da haben wir jetzt noch Möglichkeiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist klar, die Apherese ist kein Spaß. Wir haben häufig genug über die Apherese bei Erwachsenen gesprochen. Ich sehe die übliche Therapieeskalation nicht final darin, eine Apherese zu machen. Der Punkt ist: Bevor ich mit einem Antikörper komme, habe ich vorher alles Menschenmögliche einschließlich psychotherapeutischer Maßnahmen auf die Eltern und erzieherischer Maßnahmen auf die Kinder und Jugendlichen ausgeschöpft? Das ist der Punkt, wo man sagen kann: Was ist maximal tolerierbar auch im Sinne von „Was kriege ich überhaupt herein, was akzeptieren die Patienten?“? Es geht nicht nur darum, was medizinisch tolerierbar ist, sondern auch darum: Was ist objektiv möglich? Das ist einfach der Punkt. Das ist die Grauzone, wo wir alle mit der Versorgungsrealität hadern. Sie leiden unter der Versorgungsrealität. Das ist die Situation.

Jetzt habe ich keine Wortmeldung mehr. Dann erhält Frau Friederich das Schlusswort. Bitte schön.

Frau Friederich (Amgen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die wichtigen Fragen und die klärende Diskussion! Aus unserer Sicht und nach den Rückmeldungen hier ist die Studie HAUSER-RCT für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Evolocumab ermöglicht in dieser vulnerablen Patientenpopulation die größtmögliche frühzeitige und konsequente Reduktion des Risikoparameters LDL-C und das Lebenszeitrisko für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen zu senken. Aus unserer Sicht sollte daher der Zusatznutzen für Patienten mit heterozygoter FH, die noch nicht alle medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft haben, als gering eingestuft werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank auch an die Kliniker! Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben und sich an der Diskussion beteiligt haben! Wir werden das zu wägen haben.

Damit beende ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 13:11 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-393 Evolocumab

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

Evolocumab

Heterozygote und homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Patienten ab 10 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	LDL-Apherese
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>LDL-Apherese:</u> Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren <u>Ezetimib:</u> – Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben – IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib <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 <u>Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III</u> 35. Lipidsenker 35a. Evolocumab 35b. Alirocumab
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab C10AX13 Repatha	<p><u>Neue Anwendungsgebiete</u></p> <p>Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.</p> <p>Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren 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 Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften; Klinische Wirksamkeit: Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre)</u></p> <p><i>Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. [...] Gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin in Erwachsenen. [...]</i></p> <p><i>Es waren keine Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei den untersuchten endokrinen Parametern [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] feststellbar. Im Vergleich zu Placebo wurden keine Unterschiede in der Entwicklung,</i></p>

	<p>keine Änderungen im Volumen der Hoden und keine Unterschiede in den Tanner-Stadien beobachtet. Die Power der Studie, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, war gering. Die Langzeit-Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht nachgewiesen. (FI Pravastatin AbZ 2018-09)</p>
<p>Atorvastatin C10AA05 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, 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 Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer 3-jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung [...] sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren</u> <i>In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die in eine offene Phase überging, wurden 187 Jungen und Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...], die an heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin (n = 140) oder Placebo (n = 47) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. [...] In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyceriden und Apolipoprotein B. [...]</i> <i>Eine weitere Kinderstudie mit Atorvastatin im Vergleich zu Colestipol bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 18 Jahren zeigte, dass in der Woche 26 Atorvastatin (n = 25) im Vergleich zu Colestipol (n = 31) zu einem signifikanten (p < 0,05) Abfall des LDL-C führte.</i> <i>In einer Compassionate-Use-Studie wurden Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (einschließlich homozygoter Hypercholesterinämie) behandelt. [...]. Die Studie ging über drei Jahre und das LDL-Cholesterin wurde um 36 % gesenkt.</i> <i>Langzeiterfahrungen zu den Auswirkungen einer Atorvastatintherapie in der Kindheit auf eine verringerte Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen nicht vor. [...]</i> (FI Atorvastatin Hennig® 2020-03)</p>
<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p><u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).</p>

	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> [...] Die empfohlene Anfangsdosis ist eine Kapsel Fluvastatin 20 mg. Dosisanpassungen sollten in Abständen von 6 Wochen erfolgen. [...] Die maximal verabreichte Tagesdosis ist 80 mg [...]. Über die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure, Colestyramin oder Fibraten bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Untersuchungen vor. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> Bei Patienten unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit nicht über einen Behandlungszeitraum von mehr als zwei Jahren untersucht. Es liegen keine Daten zur physischen, intellektuellen und sexuellen Reifung bei Langzeitbehandlung vor. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Fluvastatin im Kindesalter zur Reduzierung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht [...]. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht [...]. Bei präpubertären Kindern sollten vor Einleitung der Behandlung die potenziellen Risiken und Vorteile sorgfältig bewertet werden, da für diese Gruppe nur sehr beschränkte Erfahrungen vorliegen.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9-16 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in 2 offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) erhielten Fluvastatin [...]. In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Jungen im Alter von 9-12 Jahren [...] aufgenommen. [...] In die zweite Studie wurden 85 männliche und weibliche Patienten im Alter von 10-16 Jahren aufgenommen [...]. [...] In der ersten Studie (mit präpubertären Jungen) senkte Fluvastatin [...] die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 21 % bzw. 27 %. [...]. In der zweiten Studie (mit pubertären oder postpubertären Mädchen und Jungen) senkte [...] Fluvastatin die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 22 % bzw. 28 %. [...]. [...] (FI Fluvastatin ratiopharm® 2018-07)</p>
Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin Heumann®	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u> Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> [...] Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften; Spezielle Patientengruppen Kinder und Jugendliche</u> In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multi-Center-Studie über 12 Wochen [...], gefolgt von einer 40-wöchigen [...], offenen Rosuvastatin-Dosis-Titrationsphase, erhielten Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 – 17 Jahren [...] 5, 10 oder 20 mg</p>

	<p>Rosuvastatin bzw. Placebo täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Anschließend erhielten alle Patienten für 40 Wochen täglich Rosuvastatin. [...] Rosuvastatin senkte das LDL-C um 38,3 % (bei 5 mg), 44,6 % (bei 10 mg) und 50 % (bei 20 mg) verglichen mit 0,7 % unter Placebo. Am Ende der 40-wöchigen, offenen Titration bis zu [...] einer Maximaldosis von 20 mg einmal täglich, hatten 70 von 173 Patienten (40,5 %) das Ziel von weniger als 2,8 mmol/l LDL-C erreicht.</p> <p>Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation zeigte sich kein Einfluss auf Wachstum, Körpergewicht, BMI oder sexuelle Reifung [...] (FI Rosuvastatin Heumann® 2018-10)</p>
<p>Simvastatin C10AA01 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg pro Tag als Einzeldosis [...]. Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10 – 40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. [...] Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern im vorpubertären Alter ist begrenzt.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie [...] untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten entsprach. Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht. In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung [...] beobachtet. Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. [...]</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten [...] im Alter zwischen 10 und 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Placebo. [...] Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Placebo. Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. [...] Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin [...] führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDL-Cholesterinwertes um 36,8 % (Placebo: 1,1 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %) und der medianen Triglyzeridwerte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) sowie zu einer Erhöhung der mittleren HDL-Cholesterinwerte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit HeFH sind nicht bekannt. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter.</p>

	<p>vor. (FI Simva-Hennig® 2020-02)</p>
<p>Pitavastatin C10AA08 LIVAZO</p>	<p>Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren:</u> Die Anwendung von Livazo bei Kindern sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie durchgeführt werden und der Therapiefortschritt sollte regelmäßig überprüft werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 1 mg einmal täglich. [...] Bei Kindern ab 10 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 4 mg.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkung auf Wachstum und sexuelle Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren vor, die Livazo einnehmen. [...]</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie NK-104-4.01EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie [...] 12 Wochen lang Pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg oder Placebo täglich. Zu Studienbeginn war bei den meisten Patienten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert worden [...]. Durch Pitavastatin 1, 2 und 4 mg wurde der mittlere LDL-C-Wert um 23,5 %, 30,1 % bzw. 39,3 % gesenkt, verglichen mit 1,0 % für Placebo. In einer 52-wöchigen offenen Verlängerungs- und Sicherheitsstudie NK-104-4.02EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre alt) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie 52 Wochen lang Pitavastatin. [...] Die Mehrzahl der Patienten (n = 103) wurde auf täglich 4 mg Pitavastatin hochtitriert. Das mittlere LDL-C war am Endpunkt in Woche 52 um 37,8 % reduziert. [...] Die Senkung des mittleren LDL-C-Werts am Endpunkt in Woche 52 betrug 40,2 % für Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 10 Jahren (n = 42), 36,7 % für Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 16 Jahren (n = 61) und 34,5 % für Patienten im Alter von ≥ 16 bis < 17 Jahren (n = 9). [...]. Darüber hinaus war der mittlere Gesamtcholesterin-Wert am Endpunkt in Woche 52 um 29,5 % und der mittlere Triglyzerid-Wert um 7,6 % gesunken. [...] (FI Livazo 2020-12)</p>
<p>Lovastatin C10AA02 Lovastatin ratiopharm®</p>	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Kindern ist bisher noch nicht hinreichend nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben. Dosierungsempfehlungen können jedoch nicht gegeben werden.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> In limitierten kontrollierten Studien [...] gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen oder [...] Mädchen. [...] Lovastatin wurde weder bei präpubertären Kindern noch [...] bei Patienten unter 10 Jahren hinreichend untersucht.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 132 Jungen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer</p>

	<p>Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 48 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 67) oder Placebo (n = 65). [...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 19,3 %, den mittleren LDL-Wert um 24,2 % und die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 21 % signifikant. Ähnlich erhielten in einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie 54 Mädchen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren, [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 24 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 35) oder Placebo (n = 19).[...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 22,4 %, den mittleren LDL-Wert um 29,2 %, die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 24,4 % und die mittleren Triglyzeridwerte um 22,7 % signifikant. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Lovastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.</p> <p>(FI Lovastatin ratiopharm® 2020-08)</p>
Fibrate	
Fenofibrat C10AB05 generisch	<p>Fenofibrat 200 Heumann ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte, - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, - bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht hinreichend nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.</p> <p>(FI Fenofibrat Heumann® 2018-01)</p>
Bezafibrat C10AB02 generisch	<p>[...] 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.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder</u> Bei Kindern ist die Dosierung mit Bezafibrat nicht hinreichend untersucht.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder</u> Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Bezafibrat besonders streng gestellt werden, da über die Langzeitverträglichkeit bei Kindern wenig bekannt ist.</p> <p>(FI Bezafibrat AbZ Pharma® 2014-08)</p>
Gemfibrozil C10AB04 generisch	<p>Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Primäre Prävention

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

(FI Gevilon® 2020-10)

Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)

Colesevelam
C10AC04
Cholestagel®

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Sicherheit und die Wirkung von täglich 1,9 g bzw. 3,8 g Cholestagel in einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 194 Jungen und Mädchen [...] im Alter von 10 – 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei einer stabilen Statindosis (47 Patienten, 24 %) oder behandlungsnaiv in Bezug auf lipidsenkende Behandlungen (147 Patienten, 76 %) untersucht. Bei allen Patienten zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 11 % bei 3,8 g/Tag und 4 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Erhöhung von 3 % in der Placebogruppe. Bei Statin-naiven Patienten unter Monotherapie zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 12 % bei 3,8 g/Tag und 7 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Senkung von 1 % in der Placebogruppe [...]. Es wurden keine signifikanten Effekte auf das Wachstum, die sexuelle Reife, die Spiegel fettlöslicher Vitamine oder die Gerinnungsfaktoren festgestellt, und das Profil der Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem der Placebogruppe.

Cholestagel wurde bisher in klinischen Prüfungen nicht direkt mit anderen Gallensäuren- Komplexbildnern verglichen.

Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, die zeigen konnten, ob eine Monotherapie mit Cholestagel oder eine Kombinationstherapie Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität aufweist.

(FI Cholestagel® 2018-11)

Colestyramin
C10AC01
Generisch

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

mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.

[...]

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

(FI Colestyramin-ratiopharm® 2018.08)

Andere Lipidsenker

Ezetimib
C10AX09
Ezetrol®

Primäre Hypercholesterinämie

EZETROL ist zusammen mit einem 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.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie untersucht. [...].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].

[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

[...]. In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht. (FI Ezetrol® 2020-09)

Ezetimib/
Simvastatin
C10BA02
Inegy®

Hypercholesterinämie

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

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

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

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.

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

Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie untersucht. [...]

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].

[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

[...]. In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu

signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.
(FI Inegy® 2020-08)

Ezetimib/
Atorvastatin
Atozet® C10BA05

Hypercholesterinämie

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

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

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

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

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

Pharmakodynamische Eigenschaften:

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

(FI Atozet® 2021-02)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-393 (Evolocumab)

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	17
3.3 Systematische Reviews.....	21
3.4 Leitlinien.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	35
Referenzen.....	38

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Homozygot familiäre und heterozygot familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen.

2 Systematische Recherche

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 910 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 15 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [5].

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

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

Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

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

§ 3 Indikationen

LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).

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

G-BA, 2020 [3].

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

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

35. Lipidsenker, Arzneimittel und sonstige Produkte

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

Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

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

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.²

35a. Evolocumab

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

Dies gilt nicht für Patienten

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

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

Kardiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

35b. Alirocumab

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

Dies gilt nicht für Patienten

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

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

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 [6].

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 2019:

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 [7].

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

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 08. Mai 2018

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

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

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

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

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

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

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

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019¹:

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

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

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

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

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

G-BA, 2009 [4].

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 [9].

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

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

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

Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

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

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

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

Ergebnisse zu Fragestellung 1

Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden

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

Studiencharakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

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

Zusammenfassung der Beleglage

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

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

Ergebnisse zu Fragestellung 2

Studiencharakteristika

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

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

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

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

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

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

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

angefordert, da diese eine hinreichende Annäherung an die relevante Population für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

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

Verzerrungspotenzial

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

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der kombinierte Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden die 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

Vuorio A, et al., 2019 [14].

Statins for children with familial hypercholesterolemia.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of statins in children with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH).

Methodik

Population:

- Children and adolescents aged up to 18 years of age (at start of study) with clinical diagnosis of heterozygous FH based on genetic testing or clinical criteria (the level of serum total cholesterol is higher than the age-adjusted normal upper limit and at least one parent has been diagnosed with hypercholesterolemia).

Intervention:

- Active treatment with a statin (e.g. lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin)

Komparator:

- another statin,
- placebo, or with

- other lipid-lowering agents (fibric acids, resins),
- diet alone or
- no treatment

Endpunkte:

- Primary outcomes
 1. Change in carotid intima-media thickness
 2. Change in serum LDL cholesterol level
 3. Change in measures of growth and maturation, e.g. age of onset of puberty
- Secondary outcomes
 1. Liver dysfunction: change in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels
 2. Myopathy: change in serum creatine kinase (CK) levels
 3. Rhabdomyolysis (degeneration of skeletal muscle tissue) or death due to rhabdomyolysis
 4. Change in endothelial function (measured by flow-mediated dilation of the brachial artery)
 5. Change in serum total and HDL cholesterol and triglyceride (TG) level
 6. Quality of life
 7. Compliance to study medication
 8. Other adverse events which may be associated with statins

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in CENTRAL, MEDLINE und Handsuche in Journal of Inherited Metabolic Disease; Suche in Studienregistern (www.who.int/trialsearch und www.clinicaltrials.gov)
- bis 04. November 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Bewertung der Quality of the evidence:

GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine randomized controlled studies (n=1177 children)

Charakteristika der Studien:

- Comparison of statins versus placebo in 9 trials
 - Two studies used lovastatin with daily doses of 40 mg (Stein 1999; Clauss 2005),
 - one pravastatin with doses of 5 mg to 20 mg (Knipscheer 1996),
 - one pravastatin with doses of 20 mg to 40 mg (Wiegman 2004),
 - one simvastatin with a dose of 20 mg (Couture 1998),
 - one simvastatin with a dose of 40 mg (de Jongh 2002a),

- one atorvastatin with doses of 10 mg to 20 mg (McCrindle 2003),
- one rosuvastatin with doses of 5 mg to 20 mg (Avis 2010) and
- one pitavastatin with doses of 1 mg to 4 mg (Braaskamp 2015a).
- the intervention and follow-up time was short (median 24 weeks; range from six weeks to two years)
- The age of the study participants ranged from 6 years to 18 years;
- 51% were males.
- The mean (SD) baseline LDL cholesterol in the study groups varied from 5.28 (1.08) mmol/L to 6.48 (0.98) mmol/L

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Avis 2010	?	?	+	+	?
Braaskamp 2015a	?	?	+	+	?
Clauss 2005	+	?	+	+	?
Couture 1998	?	?	+	?	?
de Jongh 2002a	?	?	+	+	?
Knipscheer 1996	?	?	+	?	?
McCrindle 2003	?	?	+	+	?
Stein 1999	?	?	+	+	?
Wiegman 2004	+	?	+	+	?

Studienergebnisse:

Summary of findings for the main comparison: Statins compared with placebo for children with FH



Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Statins				
Change in carotid intima-media thickness (mm) - at 2 years Follow-up: 2 years	The mean change in carotid intima-media thickness was 0.005 mm in the placebo group.	The mean change in carotid intima-media thickness was 0.01 mm lower (0.03mm lower to 0.00mm lower) in the statins group.	NA	211 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,4}	
Change in serum LDL cholesterol level (%) - at end of follow-up Follow-up: up to 48 weeks	The mean change in serum LDL cholesterol level ranged from a 5% increase to a 4% decrease across placebo groups.	The mean change in serum LDL cholesterol level was 32.15% lower (34.90% lower to 29.40% lower) in the statins group.	NA	669 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Even with some concerns regarding risk of bias and heterogeneity, given the effect size, we regard this as high-quality evidence Heterogeneity: I ² = 89% This outcome was also reported at at 1 month (228 participants, 3 studies), 6 months (528 participants, 4 studies) and at 1 year (254 participants, 2 studies). All pooled results were in favour of statins; the latter two analyses were also very heterogeneous (I ² > 85%)
Change in measures of growth and maturation: change in puberty proportion with Tanner stage ≥ 1 level - at 2 years	636 per 1000	604 per 1000 (489 to 750 per 1000)	RR 0.95 (95% CI 0.77 to 1.18)	211 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	This outcome was also reported at at 6 months (355 participants, 2 studies) and at 1 year (139 participants, 1 study).
b Follow-up: 2 years						Results of analysis at all time points showed no significant differences between statins and placebo.
Liver dysfunction: proportion with changed aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels (> 3x ULN) - at all time points Follow-up: up to 2 years	There were 2 cases of changed aspartate aminotransferase levels and no cases of changed alanine aminotransferase levels in the placebo groups (at all time points).	There were 4 cases of changed aspartate aminotransferase levels and four cases of changed alanine aminotransferase levels in the statins groups (at all time points).	See comment	up to 9244 (7 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,4}	There were no significant differences between the number of cases at any time point for either measurement and confidence intervals of pooled results were wide due to very low numbers of events.
Myopathy: proportion with changed serum creatine kinase levels (>10x ULN) - at all time points Follow-up: up to 1 year	There were 2 cases of changed serum creatine kinase levels in the placebo groups (at all time points).	There were 5 cases of changed serum creatine kinase levels in the placebo groups (at all time points).	See comment	up to 6694 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,4}	There were no significant differences between the number of cases at any time point and confidence intervals of pooled results were wide due to very low numbers of events.
Change in endothelial function: Change in flow-mediated dilatation of brachial artery (%) Follow-up: up to 1 year	The mean change in flow-mediated dilatation of brachial artery was 1.2% in the placebo group.	The mean change in flow-mediated dilatation of brachial artery was 2.70% higher (0.42% to 4.98% higher) in the statins group.	NA	50 (1 study)	⊕⊕⊕⊕c low ¹	
Adverse events - at one year Follow-up: up to 1 year	399 per 1000	402 per 1000 (323 to 502 per 1000)	RR 1.01 (95% CI 0.81 to 1.26)	276 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	This outcome was also reported at at 1 month (248 participants, 2 studies) and at 6 months (416 participants, 3 studies). Results of analysis at all time points showed no significant differences between statins and placebo.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; NA: not applicable; RR: risk ratio; ULN: upper limit of normal

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: 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 quality: we are very uncertain about the estimate.

1. Downgraded once due to unclear risk of bias: methods of allocation concealment not described for any included studies and method of randomization not described for more than half of the included studies.

2. Downgraded once due to applicability: unclear whether changes in puberty are due to a treatment effect of the statins or due to natural changes in puberty of the age group.

3. Some studies contributed data to more than one time point, participants only counted once at the first time point reported.

4. Downgraded once due to imprecision: wide confidence intervals of pooled effects due to very low numbers of events.

- Quality of life: no data

Anmerkung/Fazit der Autoren

Statin treatment is an effective lipid-lowering therapy in children with heterozygous FH. No safety issues were identified in the short term up to two years. Since statin treatment in children with FH is not acutely or subacutely a life-saving treatment, it would be difficult to accept any clinically significant adverse events in this patient group. This treatment should be combined with regular pediatric follow-up and parents informed about potential side-effects and interaction with concomitant medication.

Kommentare zum Review

Weitere systematische Reviews untersuchen den Effekt von Statinen bei Kindern und Jugendlichen mit FH und kommen zum gleichen Fazit wie Vuorio et al. 2019:

- Anagnostis et al. (2020) [1]: Recherche bis 01/2020; Berücksichtigung der gleichen Studien wie der CR von Vuorio et al. (2019)
- Radaelli et al. (2018) [12]: Recherche bis 02/2016; 8 der eingeschlossenen 10 Studien wurden auch bei Vuorio et al. (2019) berücksichtigt.

3.3 Systematische Reviews

Luirink IK et al., 2019 [10].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- lipoprotein apheresis

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- cholesterol levels, xanthoma, cardiovascular events (eg, myocardial infarction, stroke), revascularization procedure (coronary artery bypass graft, percutaneous transluminal coronary angioplasty), or surrogate outcome markers for CVD, such as abnormalities in carotid intima-media thickness (c-IMT) assessed by ultrasound, echocardiography, and CT.
- Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase Classic and Embase
- Up to March 9 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- K.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Studien/Population

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

Qualität der Studien:

- Eingeschlossene Studien = Fallserien und Fallberichte

Studienergebnisse:

Lipids:

- Of the 76 articles, 40 described the reduction per LA session of total cholesterol, 43 of LDL-C and 33 of HDL-C.
 - In the group of patients receiving semiselective LA, the mean reduction per session of total cholesterol was 64.8% (n= 16, range 63%–71%), of LDL-C 67.2% (n= 23, range 45%–77%), and of HDL-C 38.3% (n =15, range 34%–46%).
 - In patients receiving a nonselective LA, a mean reduction of 58.7% for TC (n=18, range 31–79%), 63.3% for LDL-C (n=14, range 49–82%), and 48.7% for HDL-C (n=17, range 21–75%) per session was found.
 - For the group receiving selective LA, these figures were 65.4% (n=52, range 42–81%), 71.6% (n=87, range 41–89%), and 23.3% (n=49, range 0–60%), for total cholesterol, LDL-C, and HDL-C, respectively
- In 3 studies, both selective LA and nonselective LA were compared within patients, and lipid results were described separately for the different treatment modalities. Reductions per session by selective and nonselective LA were 69% and 67% for total cholesterol, 68% and 65% for LDL-C, and 32% and 61% for HDL-C, respectively

Xanthomas:

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

Table 2 Effect of different lipoprotein apheresis modalities on xanthoma formation

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

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

Cardiovascular outcome surrogate parameters:

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

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

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

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

Bold = No, italic = Yes.

*After an operation.

Cardiovascular events:

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

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

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

CVD, cardiovascular disease.

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

Survival:

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

Safety:

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

- in addition, two patients from 1 study were hospitalized because of port-related sepsis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Evidenzbasis des Reviews umfasst ausschließlich Fallberichte und Fallserien.

3.4 Leitlinien

NICE, 2008 [11].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline 71

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Update information

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

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

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

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

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

GoR

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

Empfehlungen zum Management

1.3.1 Drug treatment

Children and young people

1.3.1.18 Lipid-modifying drug therapy for a child or young person with FH should usually be considered by the age of 10 years. The decision to defer or offer lipid-modifying drug therapy for a child or young person should take into account:

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

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

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

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

1.3.1.24 In exceptional instances, for example, when there is a family history of coronary heart disease in early adulthood, healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should consider offering:

- a higher dose of statin than is licensed for use in the appropriate age group, and/or

- more than one lipid-modifying drug therapy, and/or
- lipid-modifying drug therapy before the age of 10 years. [2008]

1.3.1.25 In children and young people with homozygous FH, LDL-C concentration may be lowered by lipid-modifying drug therapy and this should be considered before LDL apheresis (see section 1.3.3). [2008]

1.3.1.26 In children and young people with FH who are intolerant of statins, healthcare professionals should consider offering other lipid-modifying drug therapies capable of reducing LDL-C concentration (such as bile acid sequestrants [resins], fibrates or ezetimibe). [2008]

1.3.3 Specialist treatment

LDL-lowering apheresis

1.3.3.1 Healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of adults and children/young people with homozygous FH. The timing of initiation of LDL apheresis should depend on factors such as the person's response to lipid-modifying drug therapy and presence of coronary heart disease. [2008]

1.3.3.2 In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with heterozygous FH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry. [2008]

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

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

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

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

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

Brunham LR et al., 2018 [2].

Canadian Cardiovascular Society

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

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre LL-Gruppe;
- Interessenkonflikte: „The disclosure information of the authors is available from the CCS on their guidelines library at www.ccs.ca.“
- Finanzielle Unabhängigkeit: k.A.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (1. the development of the FH-related health care questions in PICO format; 2. the conduct of the evidence search; 3. the review of the studies to assess high level risk of bias and rate the evidence; 4. the development of recommendations based on review of evidence, using the GRADE scaling system)
- Formaler Konsensusprozess dargelegt
- Externes Begutachtungsverfahren: k.A.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine detaillierten Informationen

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis April 2018

LoE/ GoR

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

Empfehlungen

Pediatric aspects

RECOMMENDATION

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

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

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

SIGN, 2017 [13].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease

Zielsetzung/Fragestellung

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

Separater Abschnitt zu FH.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Further details can be found in SIGN 50: A Guideline Developer’s Handbook
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz
- Ableitung der Empfehlungen mittels Evidence to Decision (EtD) tool
- Informale Konsensusprozesse
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- Update der SIGN 97: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: Leitlinie vom Februar 2007 (soweit neue Evidenz verfügbar)

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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



GoR

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

Empfehlungen

10.5.2

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA

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

1++
4

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

4

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

1++

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

4

The PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab reduce lipid levels in patients with heterozygous FH both alone and in conjunction with statins and/or ezetimibe (see section 10.6.5).^{23B} The SMC has accepted these agents for restricted use in NHSScotland for patients with heterozygous FH and LDL cholesterol ≥ 5.0 mmol/l for primary prevention of cardiovascular events and heterozygous FH patients with LDL cholesterol ≥ 3.5 mmol/l for secondary prevention of cardiovascular events (see section 14.4).

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

Grundy SM et al., 2019 [8].

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nur für folgende Fragestellung: *In adults ≥ 20 years of age with clinical atherosclerotic disease (eg, CHD, peripheral artery disease, or CVD) or at high-risk of ASCVD, what are the magnitude of benefit (absolute reduction; NNT) in individual endpoints and composite ischemic events (eg, fatal cardiovascular event, nonfatal MI, nonfatal stroke, unstable angina/revascularization) and magnitude of harm (absolute increase; NNH) in terms of adverse events (eg, cancer, rhabdomyolysis, diabetes mellitus) derived from LDL-C lowering in large RCTs (>1 000 participants and originally designed to last >12 months) with statin therapy plus a second lipid-modifying agent compared with statin alone?* (siehe auch Wilson et al. 2019 [15]);

→ keine systematische Evidenzbasierung zu anderen Fragestellungen (z.B. Therapie der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen)

- Keine expliziten Angaben zum Konsensusprozess: „The findings of the evidence review committee and the writing committee members were formally presented and discussed, and then recommendations were developed“
- Begutachtungsverfahren: „This document was reviewed by 21 official reviewers each nominated by the ACC, AHA, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA, and PCNA, as well as 27 individual content reviewers. Reviewers’ RWI information was distributed to the writing committee and is published in this document“
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: k.A.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is recommended ▪ Is indicated/useful/effective/beneficial ▪ Should be performed/administered/other ▪ Comparative Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ◦ Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ▪ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ▪ Meta-analyses of high-quality RCTs ▪ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is reasonable ▪ Can be useful/effective/beneficial ▪ Comparative Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ◦ It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ▪ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ▪ May/might be reasonable ▪ May/might be considered ▪ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ▪ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <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-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

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

Recommendations for Children and Adolescents

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

Recommendation-Specific Supportive Text:

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.01.2021

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



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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.01.2021

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

Referenzen

1. **Anagnostis P, Vaitis K, Kleitsioti P, Mantsiou C, Pavlogiannis K, Athyros VG, et al.** Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine* 2020;69(2):249-261.
2. **Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Rivière JB, Baass A, Tu JV, et al.** Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Can J Cardiol* 2018;34(12):1553-1563.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 11.02.2020. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden [online]. 15.10.2020. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2351/MVV-RL_2020-10-15_iK-2021-01-20.pdf.
6. **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: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016/2018. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf.
8. **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):e285-e350.

9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83; Version 2.0 [online]. 01.09.2020. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 25.01.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 788). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-83_Ezetimib-zur-Prävention-kardiovaskulaerer-Ereignisse_Rapid-Report_V2-0.pdf.
10. **Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, Wiegman A, Bruckert E, Schmitt CP, et al.** Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2019;13(1):31-39.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Familial hypercholesterolaemia: identification and management [online]. 04.10.2019. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 06.01.2021]. (Clinical guideline; Band 71). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/>.
12. **Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Santos FS, Portal VL, Neyeloff JL, et al.** Statin treatments and dosages in children with familial hypercholesterolemia: meta-analysis. *Arq Bras Cardiol* 2018;111(6):810-821.
13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 06.01.2021]. (SIGN publication; Band 149). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf>.
14. **Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al.** Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(11):Cd006401. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub5>.
15. **Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT.** Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1144-e1161.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-393

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen

Indikation gemäß Beratungsantrag

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei “Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Antwort: Behandlungsstandard für Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ≥ 10 Jahre sind eine Modifikation des Lebensstils, eine fettarme Ernährung und lipidsenkende Medikamente.

Ad Modifikation des Lebensstils: Ziel ist die Beibehaltung/das Erreichen eines Normalgewichts, regelmässige körperliche Betätigung, und Vermeidung von Risikofaktoren, welche eine Arteriosklerose begünstigen (u.a. Nikotin, Stress, arterielle Hypertonie).

Ad fettarme Ernährung: Ziel ist eine ausgewogene, gesunde Ernährung unter Verwendung regulärer Lebensmittel und bei Vermeidung von übermässigen fettreichen Nahrungsmitteln (bei einer Gesamtfettzufuhr von 20-30% der Energie).

Ad lipidsenkende Medikamente: Ziel ist eine weitere Absenkung von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin, sollten diese Werte nicht bereits durch die o.g. Massnahmen ausreichend gesenkt worden sein. Zum Einsatz kommen vor allem, in Abhängigkeit vom Alter der Patienten, diverse Statinpräparate (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) und/oder Ezetimib (hemmt die Resorption des Cholesterins am Bürstensaum der Zottenzellen des Dünndarms), sowie seltener Reservemedikamente oder in Einzelfällen neu zugelassene Medikamente (z.B. monoklonale Antikörper zur Inhibition von PCSK9).

Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie werden entlang der gleichen Prinzipien, jedoch erheblich strikter behandelt. So werden bereits deutlich frühzeitiger Medikamente eingesetzt, wobei oftmals eine Kombinationsbehandlung in hoher Dosierung notwendig ist. Hier kommt oft zudem eine Lipid-Apherese zum Einsatz (oder eine Lebertransplantation als ultima ratio).

Die Versorgungspraxis in Deutschland sieht idealerweise die Anbindung der Patienten an eine Stoffwechsel-Ambulanz (oder gastroenterologische Sprechstunde) vor, in welcher eine interdisziplinäre Betreuung vor allem durch Ernährungsberatung und ÄrztInnen stattfindet.

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

Antwort: Regelhaft wird vor allem die Familienanamnese der Patienten berücksichtigt. Relevant sind hierbei vor allem der Zeitpunkt, zu welchem in der Familie bereits kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten sind und das Ausmass der dabei begleitenden Risikofaktoren sowie das Ausmass der Hypercholesterinämie. Sollten kardiovaskuläre Ereignisse bislang nicht aufgetreten sein, obwohl Mitglieder der Familie von einer Hypercholesterinämie betroffen sind, werden die genannten therapeutischen Massnahmen weniger strikt eingeleitet oder durchgeführt, als wenn bereits frühzeitig kardiovaskuläre Ereignisse eingetreten sind.

Relevant sind weiter zusätzlich bestehende laborchemische Risikofaktoren, z.B. eine Erhöhung von Lipoprotein a, welches ein unabhängiger und genetisch determinierter Risikofaktor ist. Wird dieses deutlich erhöht festgestellt, wird dies im Sinne eines weiteren Risikofaktors zum Anlass für eine strikere Ein/Durchführung der o.g. Massnahmen gewertet.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(Diese Einschätzung beruht u.a. auf der S2k-Leitlinie 027-068, welche bis 2020 gültig war)

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-393**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Fettstoffwechselstörungen und deren Folgeerkrankungen (DGFF)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei“ Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

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

(Nordestgaard et al. 2013). Die Zahl der erkrankten Kinder weltweit wird auf 8,5 Mio. geschätzt (Wiegman et al.2015). Unter Berücksichtigung aktueller Geburtenzahlen in Deutschland lassen sich **für das Jahr 2018 ca. 3.400 Neugeborene mit FH** angeben.

Ein etabliertes Screening im Kindesalter für die FH besteht in Deutschland bisher nicht, obwohl lediglich rund 1/5 der FH-erkrankten Erwachsenen in Deutschland diagnostiziert und suffizient behandelt werden. Screening-Untersuchungen zur FH sind sinnvoll, wenn die Hypercholesterinämie als Ursache einer Atherosklerose angenommen werden kann, wenn zudem eine medikamentöse Therapie eine Verbesserung der Prognose herbeiführt und wenn zudem das Screening-Verfahren die Risikopatienten identifiziert. Wald et al. 2016 zeigten, dass das Screening bei ca. 10.000 Kindern 40 neue Kinder mit FH identifizierte sowie deren 40 betroffenen Elternteile, die von der FH aber nichts wussten. Im Rahmen eines Kaskadenscreenings wurden zusätzlich nochmals viele Großeltern und Verwandte mit FH diagnostiziert, die ebenfalls von ihrer Erkrankung nichts wussten. **Somit sind alle Voraussetzungen für ein sinnvolles FH-Screening erfüllt.** Eine laborchemische Diagnose von Dyslipidämien ist anhand des Lipidprofils bei Kindern möglich, welche **nicht nüchtern** erfolgen muss und **ggf. auch kapillär** durchgeführt werden kann (Schwab et al.2009). Slowenien hat als einziges Europäisches Land bisher ein Screening auf Hypercholesterinämie im Rahmen der obligatorischen Vorsorgeuntersuchung im Alter von 5 Jahren etabliert (Klancar G 2015). Die Erfahrungen hier wie auch in europäischen Nachbarländern zu Screeninguntersuchungen auf eine FH zeigen, dass bei guter Akzeptanz des Screenings insgesamt mehr Kinder als zuvor geschätzt durch das Screening untersucht und entdeckt werden konnten. Im Gegensatz zu den USA, die ein generelles Screening mit 9-11 Jahren favorisieren, konnten wir anhand der KiGGS-Daten feststellen, dass zur U9 mit 5 Jahren die Erwachsenenwerte nahezu erreicht sind, aber durch den Pubertätswachstumsschub induzierte Cholesterinabfälle noch nicht vorkommen wie in der Alterstufe der 9-11 jährigen amerikanischen Kinder (Schienkiewitz et al 2019). Kindliche Screening-Untersuchungen sind auch bei noch einer limitierten Anzahl von pädiatrischen Studien zur FH angeraten (Wald Laborchemische und molekulargenetische Screening-Verfahren ergänzen sich beim FH-Screening. Die Kosten für das Screening sind eher gering!

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

Eine **Lifestyle-Änderung** kann eine 5-10% Reduktion des Serum-LDL erreichen. Die frühe Heranführung an gesunde regelmäßige Bewegung und Sport ist während der Erziehung der Kinder unabdingbar. In die Leitlinien zur FH (Chourdakis M et al. 2015) haben wir **Statine als Medikament der ersten Wahl bei Kindern** beschrieben.

Rosuvastatin ist ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung zugelassen und wird wie Pravastatin, das ab einem Alter von 8 Jahren zugelassen ist, nicht über das Cytochrom

P450-System metabolisiert. Weitere Statine sind auch im Kindesalter verfügbar. Ein Cochrane Review von Vuorio 2017 stellte fest, dass eine Statintherapie im Kindesalter effektiv ist und wenig Nebenwirkungen aufweist. Es wurde allerdings festgestellt, dass wenig Langzeitdaten vorliegen. Die längste Nachbeobachtung von 20 Jahren zeigten Luirink et al. 2019. In dieser Arbeit konnte insbesondere gezeigt werden, dass die betroffenen Eltern eine signifikant schlechteres Überleben hatten, weil sie erst sehr viel später als ihre Kinder medikamentös behandelt wurden! Nach 2-jähriger Statintherapie wurde eine verminderte Zunahme der IMT (Braamskamp MJAM et al. 2017), bei stark abgesenktem LDL sogar eine Regression der atherosklerotischen Gefäßveränderungen (Nichols et al, 2007) beschrieben. Für erwachsene Patienten ließ sich durch eine Statintherapie im Kindesalter eine relative Risikoreduktion von 44% für eine koronare Herzerkrankung und nachfolgende Mortalität aufzeigen (Besseling et al. 2016). In der letzten Zeit werden viele neue medikamentöse Therapieoptionen auf den Markt gebracht. PCSK9-Inhibitoren, die über Antikörper oder sehr elegant mit einer **siRNA PCSK9 hemmen, Mipomersen, Lomitapid oder ANGPTL3-Inhibitoren** werden zunehmend auch in Kinderstudien untersucht.

Die bisherigen Ausführungen haben gezeigt,

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

Nun möchte ich zur **Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit FH in Deutschland** kommen. Es gibt nur wenige Pädiater, die sich auf das Gebiet der Fettstoffwechselstörungen spezialisiert haben. Das mag vor allem daran liegen, dass Pädiater ihre Patienten mit 18 Jahren abgeben müssen und bis dahin die FH-bedingte Atherosklerose in der Regel subklinisch bleibt. Wenn FH-Patienten im jungen Erwachsenenalter kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle oder Herzinfarkte bekommen, werden die Pädiater damit nicht mehr konfrontiert. Daher ist ihr Interesse an der Atherogenese ihrer Patienten begrenzt, ob wohl die Atherosklerose immer bereits nach der Geburt beginnt. Dementsprechend gibt es in der Erwachsenenmedizin viele spezialisierte Fettstoffwechsel –Zentren, auf der DGFF-Homepage können DGFF-zertifizierte Ärzte und Ambulanzen auf einer Landkarte angeschaut werden. Im Gegensatz dazu gibt es in der Pädiatrie nur sehr wenige, meist an sehr großen oder universitären Kliniken spezialisierte Ambulanzen für Fettstoffwechselstörungen. Ein normaler niedergelassener Pädiater tut sich mit der Therapie von Fettstoffwechselstörungen sehr schwer. So existiert bislang auch noch immer **kein**

Lehrbuch für pädiatrische Fettstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter.

Wir werden dieses Lehrbuch hoffentlich im Verlaufe dieses Jahres erstmals im Springer-Verlag herausbringen! An den Verhältnissen wie 2006 hat sich heute nicht viel geändert. Wir untersuchten (Schwab et al. 2006) über 27.000 Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes über die DPV Software hinsichtlich ihres Lipidprofils. **Über 26% hätten nach den Leitlinien einer medikamentösen Therapie bedurft, es wurden aber nur 0,4% tatsächlich behandelt.** Es fehlen aufgrund personeller Probleme große pädiatrisch-lipidologische Zentren, an die Pädiater ihre lipidologischen Problempatienten überweisen können und die aufgrund der Konzentration der Patienten auf wenige Zentren in diesem Gebiet suffiziente Forschung unternehmen können.

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

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

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

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

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

- **LDL-C \geq 190 mg/dl**, oder

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

Das **Ziel einer LDL-senkenden Therapie** in Kindheit und im Jugendalter ist es, den LDLCholesterinspiegel **unter die <95. Perzentile (≤ 130 mg/dl)** zu verringern. (St. Konsens)

Eine medikamentöse lipidsenkende Therapie sollte bei Kindern ≥ 8 Jahren unter einer konsequent durchgeführten **3-6 monatigen Lebensstil- und Ernährungs-modifikation** in folgenden genannten Bedingungen erwogen werden:

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

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

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

Statine werden bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie als **Medikamente der ersten Wahl** empfohlen und sind behördlich zugelassen ab einem Alter von 6 (Rosuvastatin), 8 (Pravastatin) oder ab 10 Jahren (einige andere Statine). (St. Konsens).

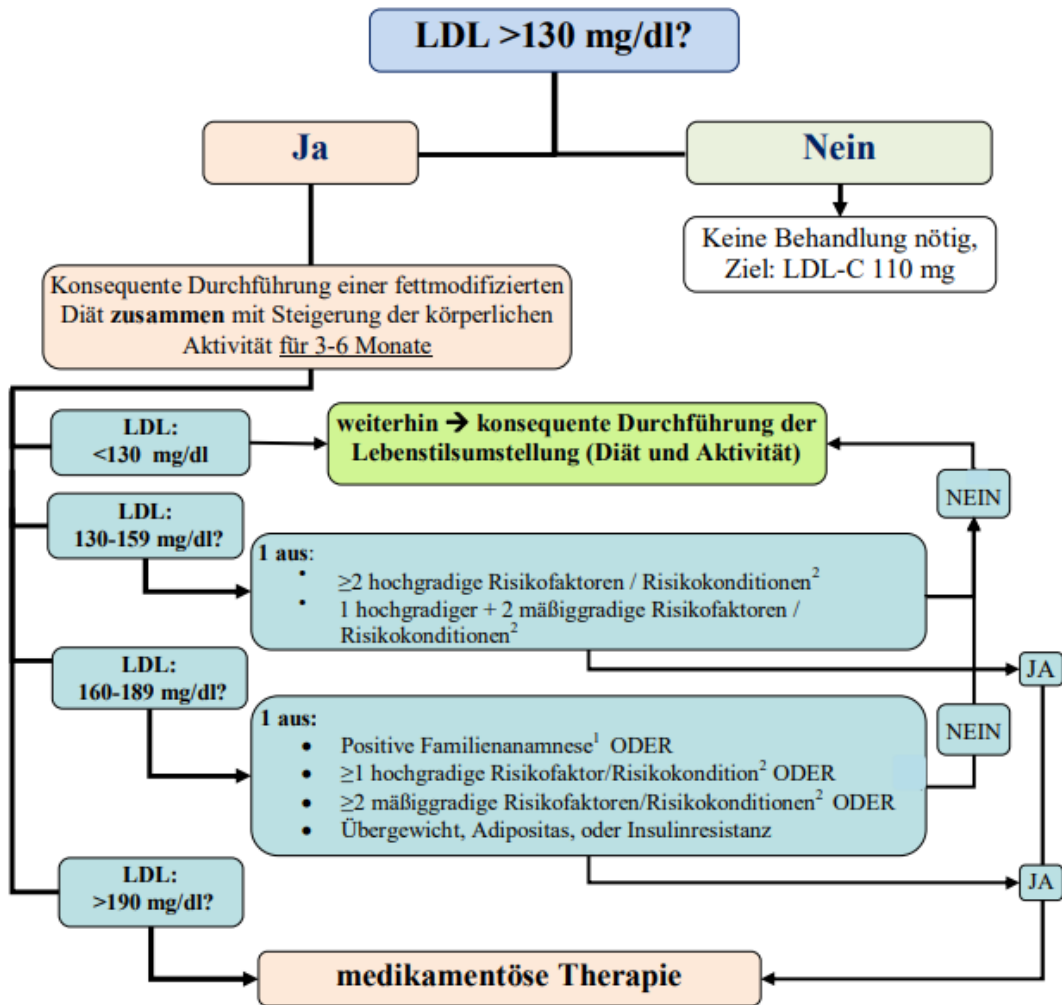
Eine routinemäßige **Kontrolle der CK und der ALAT/GPT** und eine klinische Bewertung einer Muskelschädigung soll bei Kindern und Jugendlichen mit Statin-Therapie vorgenommen werden. Das Risiko von Nebenwirkungen wird bei der Verwendung von höheren Dosen und interagierenden Medikamenten erhöht, das letzte besonders bei Statinen, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden. (St. Konsens).

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

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

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

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



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

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

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

Geburt bis 8 Jahre	Eine medikamentöse Therapie ist im Einzelfall auch für Kinder vor dem Alter von 8 Jahren angezeigt, insbesondere bei schwerer Hyperlipidämie (familiäre Hypercholesterinämie, primäre Hypertriglyzeridämie [Triglyzeride ≥ 500 mg / dl]), und hochgradiges Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen (vgl. Tabelle 5)	Empfehlenswert
≥ 8 bis 21 Jahre	Eine detaillierte Familienanamnese und Risikofaktoreinschätzung sind vor Beginn einer medikamentösen Therapie erforderlich (Tabelle 5)	
	Falls unter konsequenter Diät das LDL-Cholesterin durchschnittlich ≥ 160 mg/dl und das Kind mindestens 8 Jahre alt ist, und eine positive Familienanamnese oder ≥ 1 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen bzw. ≥ 2 mäßiggradigen Risikofaktoren/Risikokonditionen vorliegen, kann eine medikamentöse Therapie erwogen werden.	Stark empfehlenswert
	A. LDL-Cholesterin	
	1. Falls LDL-Cholesterin ≥ 250 mg/dl, pädiatrischen Lipidspezialisten konsultieren	Stark empfehlenswert
	2. Falls LDL-Cholesterin ≥ 130 –250 mg/dl, oder nicht-HDL ≥ 145 mg/dl: Ernährungstherapie für 6 M; wiederhole NLP	Stark empfehlenswert
	Wiederhole NLP	
	2.1 LDL-Cholesterin < 130 mg/dl, weitere Ernährungstherapie, Neubewertung nach 12 M	Stark empfehlenswert
	2.2 LDL-Cholesterin ≥ 190 mg/dl, Einleitung einer Statintherapie erwägen	Stark empfehlenswert
	2.3 LDL-Cholesterin ≥ 130 –189 mg/dl, negative Familienanamnese, kein Risikofaktor oder Risikokondition: Ernährungstherapie, Neubewertung nach 6 M	Empfehlenswert
	2.4 LDL-Cholesterin = 160–189 mg/dl + positive Familienanamnese oder ≥ 1 hochgradige Risikofaktor/Risikokondition oder ≥ 2 mäßiggradige Risikofaktor/Risikokondition: Einleitung einer Statintherapie erwägen	Empfehlenswert
	2.5 LDL-Cholesterin ≥ 130 –159 mg/dl + ≥ 2 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder 1 hochgradige + 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen: Einleitung einer medikamentösen Therapie erwägen	Empfehlenswert
	2.6 Kinder unter medikamentöser Therapie und ihre Eltern sollten sorgfältig und altersentsprechend beraten und überwacht werden	Stark empfehlenswert
	B. Triglyzeride	
	1. Falls Triglyzeride ≥ 500 mg/dl: Lipidspezialisten konsultieren	Empfehlenswert
2. Falls Triglyzeride ≥ 100 mg/dl bei einem Kind < 10 Jahre, ≥ 130 mg/dl bei einem Kind 10–19 Jahre, und < 500 mg/dl: Ernährungstherapie; Kontrolle nach 6 Monaten	Stark empfehlenswert	
2.1 Triglyzeride < 100 (130) mg/dl: Ernährungstherapie; Kontrolle nach 6–12 Monaten	Stark empfehlenswert	
2.2 Triglyzeride > 100 (130) mg/dl: Ernährungstherapie	Empfehlenswert	
2.3 Triglyzeride ≥ 200 –499 mg/dl, non-HDL ≥ 145 mg/dl: Fischölsupplementierung erwägen ± Lipidspezialisten konsultieren	Empfehlenswert	
C. nicht-HDL-Cholesterin		
Kinder ≥ 10 Jahre mit nicht-HDL-Cholesterin ≥ 145 mg/dl, bei normalem LDL-Cholesterin: eine weitere Behandlung kann in Betracht gezogen werden (z.B. Statine)	Optional	

Literatur:

Wiegman A; Gidding SS; Watts GF; Chapman MJ; Ginsberg HN; Cuchel M et al.: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents. Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal* (2015) 36 (36), S. 2425–2437.

Nordestgaard BG; Chapman MJ; Humphries SE; Ginsberg HN; Masanaus; Descamps OS et al.: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population. Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal* (2013) 34 (45), 3478-90a.

Marks D; Thorogood M; Neil HA; Humphries SE: A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* (2003) 168 (1), S. 1–14.

Sjouke B; Kusters DM; Kindt I; Besseling J; Defesche JC; Sijbrands EJ et al.: Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands. Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European heart journal* (2015) 36 (9), S. 560–565.

Widhalm K; Binder CB; Kreissl A; Aldover-Macasaet E; Fritsch M; Kroisboeck S et al: Sudden death in a 4-year-old boy. A near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics* (2011) 158 (1), S. 167.

Wald DS, Bestwick J, Morris J, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ: Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med.* 2016;375:1628-1637.

Wald DS; Wald NJ: Integration of child-parent screening and cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Journal of Medical Screening* 2019; 26 (2), S. 71–75.

Schwab KO, Doerfer J, Naeke A, Rohrer T, Wiemann D, Marg W, Hofer SE, Holl RW; German/Austrian Pediatric DPV Initiative. Influence of food intake, age, gender, HbA1c, and BMI levels on plasma cholesterol in 29,979 children and adolescents with type 1 diabetes--reference data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Pediatric Diabetes.* (2009) 10(3):184-92.

Klančar G; Grošelj U; Kovač J; Bratanič N; Bratina N; Trebušak PK et al: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *Journal of the American College of Cardiology* (2015) 66 (11), S. 1250–1257.

Schienkiewitz A; Truthmann J; Ernert A; Wiegand S; Schwab KO; Scheidt-Nave C: Age, maturation and serum lipid parameters. Findings from the German Health Survey for Children and Adolescents. *BMC public health* (2019) 19 (1), S. 1627.

Wald DS, Martin AC. Decision to reject screening for familial hypercholesterolaemia is flawed. *Arch Dis Child.* 2020 Jun 29:archdischild-2020-319168. doi: 10.1136/archdischild-2020-319168. Epub ahead of print. PMID: 32601084.

Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K, Oberhoffer R, Schwab KO, Wolf M, Zimmer KP, Koletzko B S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, 15. April 2015, AWMF-Register Nr.: 027-068 Klasse: S2k

Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U 2017. Statins for children with familial hypercholesterolemia (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub4.

Luirink IK; Wiegman A; Kusters DM; Hof MH; Groothoff JW; de Groot E et al.: 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. The New England Journal of Medicine (2019) 381 (16), S. 1547–1556.

Braamskamp MJ; Langslet G; McCrindle BW.; Cassiman D; Francis GA; Gagne et al.: Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). Circulation (2017) 136 (4), S. 359–366.

Nicholls SJ; Tuzcu EM; Sipahi I et al.: Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis. JAMA. 2007;297(5):499-508.

Besseling J; Hovingh GK; Huijgen R; Kastelein JJ; Hutten BA: Statins in Familial Hypercholesterolemia. Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. Journal of the American College of Cardiology (2016) 68 (3), S. 252–260.

Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Beyer P, RW Holl on behalf of the DPV-initiative of the German working group for pediatric diabetology Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes – Cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). Diabetes Care (2006) 29: 218-225.

Krebs A, Schmidt-Trucksäss A, Alt J, Doerfer J, Krebs K, Winkler K, Schwab KO. Synergistic Effects of Elevated Systolic Blood Pressure and Hypercholesterolemia on Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents. (2009) Pediatric Cardiology 30(8):1131-6.