

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

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

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

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung. Damit wird oft das Behandlungsziel bei geringem kardiovaskulärem Risiko erreicht, bei dem ein LDL-Cholesterin (LDL-C) unter 160 mg/dl empfohlen wird.</p> <p>Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität,• Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung,• Belege zur Reduktion weiterer auf der Lipidstoffwechselstörung beruhender Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie),• individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit. <p>Für die medikamentöse Senkung des LDL-C im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) Mittel der ersten Wahl. Nur für die Gruppe der Statine ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtsterblichkeit entsprechender Risikopatienten in zahlreichen randomisierten und kontrollierten Studien (RCT) wiederholt belegt.</p> <p>Für die meisten anderen Lipidsenker liegen bis auf Ezetimib keine vali-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Daten aus RCT vor, die eine Verbesserung der Prognose belegen (z. B. Cholesterin-Resorptionshemmer, Fibrate oder Nikotinsäurederivate).</p> <p>Bei Patienten ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen (Primärprävention) ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei einem individuellen absoluten Risiko von $\geq 20\%$, innerhalb von zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wird in aller Regel eine Statingabe empfohlen.</p> <p>Das Vorhandensein atherosklerotischer Erkrankungen oder deren Äquivalente (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK, abdominales Aortenaneurysma sowie manifester Diabetes mellitus mit diabetischen Organschäden oder zusätzlichen CV-Risikofaktoren, und chronische Niereninsuffizienz mit einem GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder einer familiären Hypercholesterinämie qualifiziert per se zur Indikationsstellung einer Statintherapie.</p> <p>Mit der üblichen Standardstatindosis wird bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht. Für jede weitere Erhöhung der Statindosis sind geringere absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Daher ist die Indikation für eine hohe Statindosierung kritisch zu stellen und lediglich für Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko gegeben.</p> <p>Die relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich unabhängig vom Ausgangswert des LDL-C. Sie korreliert mit der absoluten Senkung des LDL-C.</p> <p>Die Wirksamkeit einer Statintherapie ist umso größer, je höher das vorhandene kardiovaskuläre Risiko ist.</p> <p>Die Daten aus den vorliegenden klinischen Studien sprechen für eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vergleichbare Wirksamkeit auch bei Frauen und älteren Patienten (> 65 Jahre) (1).</p> <p>Evolocumab ist ein Vertreter der Wirkstoffklasse der PCSK9-Hemmer. Genetische Studien haben gezeigt, dass inaktivierende Mutationen im PCSK9-Gen mit niedrigem LDL-C und einer geringen Inzidenz der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind (2). In den Zulassungsstudien konnte gezeigt werden, dass PCSK9-Hemmer als Monotherapie oder in Kombination mit Statinen das LDL-C um zusätzlich ca. 50 % senken können. Es wird erhofft, dass PCSK9-Hemmer in der Dauertherapie auch zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führen. Für eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität oder der Gesamtmortalität fehlen jedoch bisher Belege aus klinischen Studien.</p> <p>Evolocumab wird angewendet bei (3):</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie:<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 Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder○ allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für die ein Statin kontraindiziert ist.• Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.• Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arteri-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>elle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none">○ in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statindosis mit oder ohne andere lipidsenkenden Therapien, oder○ allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für die ein Statin kontraindiziert ist. <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Evolocumab erstmalig am 16.09.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Anwendung bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und die (im Mai 2018 neu zugelassene Anwendung) bei bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung sind nicht Gegenstand dieser Bewertung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 592 1193 1027"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 592 454 659">Frage- stellung</th> <th data-bbox="454 592 775 659">Indikation</th> <th data-bbox="775 592 1193 659">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 659 454 754">1</td> <td data-bbox="454 659 775 754">Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt^b</td> <td data-bbox="775 659 1193 754">maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 754 454 906">2</td> <td data-bbox="454 754 775 906">Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="775 754 1193 906">andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 906 454 1027">3</td> <td data-bbox="454 906 775 1027">Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</td> <td data-bbox="775 906 1193 1027">LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen)^c ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1027 1193 1086">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p data-bbox="315 1086 1193 1190">b: Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie. Voraussetzung für die Anwendung von Evolocumab ist gemäß Zulassung außerdem das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter einer maximal tolerierbaren Statindosis.</p> <p data-bbox="315 1190 1193 1270">c: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann.</p> <p data-bbox="315 1270 1193 1305">LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin</p> <p data-bbox="315 1321 1193 1385">Die vom G-BA festgelegten Subpopulationen (die sich teils auch aus der Zulassung ergeben) und die entsprechenden ZVT entspre-</p>	Frage- stellung	Indikation	ZVT ^a	1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	2	Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	3	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) ^c ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
Frage- stellung	Indikation	ZVT ^a												
1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^b	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung												
2	Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung												
3	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als Ultima Ratio bei therapierefraktären Verläufen) ^c ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Selbst bei Akzeptanz der Titrationsstrategie und dieser Zielwerte bleiben Fragen zur Definition der Patientengruppen und ZVT offen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es entspricht nicht den Erfahrungen, dass sich die Population der Fragestellung 1 eindeutig von der Population der Fragestellung 2 trennen lässt. Es ist möglich und in der Praxis nicht selten, dass Patienten in geringen/geringeren als den maximal zugelassenen Dosierungen Statine vertragen. Von dieser Gruppe die Patienten abzugrenzen, die Statine gar nicht einnehmen können (Population 2), erscheint theoretisch und aus klinischer Sicht nicht sinnvoll. 2. Auch die Patientenpopulation 1/2 scheint von der Population der Fragestellung 3 nicht klar abgrenzbar. Zumindest müsste für Population 3 ein LDL-C-Wert definiert werden, ab dem bei den Patienten (mit primärer Hypercholesterinämie – heterozygote familiäre und nicht familiäre – oder gemischter Dyslipidämie) eine so intensive Therapie wie die LDL-Apherese indiziert ist. Nach jetziger Definition könnten zu Population 3 zudem auch Patienten gehören, die Statine gar nicht vertragen und so auch der Fragestellung 2 zugeordnet werden könnten. 3. Wenn die Titrationsstrategie verfolgt wird und als Ziel das Erreichen bestimmter LDL-C-Werte definiert wird, ist es nicht nachvollziehbar, warum für die Population 2 andere Lipidsenker nur als Monotherapie die ZVT darstellen sollen. Zudem ist es nicht verständlich, warum die ZVT für die Population 2 sich von der für Population 1 unterscheiden soll (mit der Ausnahme, dass bei Fragestellung 1 Statine mit maximal tolerierter Dosis zusätzlich möglich sind). 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem Risiko der Patienten Indikationsschwellen und Zielwerte für das LDL-C im Rahmen von LDL-Apheresen zu formulieren. Erst durch eine solche Konkretisierung ergäben sich dann auch Patientengruppen, bei denen die LDL-Apherese die ZVT für Evolocumab darstellen würde.</p> <p>Zur zielwertgesteuerten Therapie (z. B. zu LDL < 70 mg/dl bei sehr hohem Risiko wie zur Zeit von der ESC gefordert), was in der Regel dann auch eine Hochdosistherapie mit Statinen („the higher the better“) bedeutet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Hochdosis-Strategie mit einem Statin wurde in fünf bzw. sechs bereits älteren RCT mit demselben oder einem anderen Statin in niedrigerer, aber jeweils fixer und in der Regel Standarddosierung verglichen (6;7). In keiner dieser Studien wurde die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität gesenkt; nur in zwei dieser Studien (PROVE-IT (8), TNT (9)) findet sich im primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Infarkt, Insult + koronare Revaskularisation) ein geringer, aber signifikanter Vorteil für die hohe Statindosis von absolut 3,9 % in 2,1 Jahren nach akutem Koronarsyndrom bzw. 2,2 % nach 4,9 Jahren bei stabiler KHK. In Metaanalysen zu den Studien findet sich kein Einfluss auf die Gesamtmortalität (Relatives Risiko (RR) 0,95, 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) 0,87–1,03) oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit (RR 0,96; 95 % CI 0,86–1,08). Gefäßereignisse insgesamt (in den Studien unterschiedlich definiert, teils koronare Revaskularisationen umfassend) sind unter höheren Statindosen relativ um 12–15 % (RR 0,85; 95 % CI 0,82–0,89 bzw. RR 0,88; 95 % CI 0,82–0,93) seltener (6;7). 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Der Nutzen einer zielwertgerichteten Therapie mit LDL-Werten unter 70 mg/dl gegenüber einer festen Dosierstrategie ist in RCT nie untersucht/belegt. In einer aktuellen RCT (EMPATHY, (10)) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Retinopathie (> 5000 Patienten), werden Zielwerte < 70 mg/dl mit Zielwerten < 100 mg/dl verglichen: Im primären Endpunkt (erstes Auftreten tödlicher oder nichttödlicher kardialer, zerebraler oder anderer Gefäßereignisse) nach 37 Monaten keine signifikanten Unterschiede (5,1 % vs. 6,1 %; Hazard Ratio (HR) 0,84; 95 % CI 0,67–1,07; p = 0,15), die Gesamtmortalität bleibt unbeeinflusst (HR 1,21; 95 % CI 0,77–1,91). • Eine aktuelle Metaanalyse von 34 RCT mit Statinen, Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren findet keinen Vorteil bez. Gesamt- (RR 1,00) oder kardiovaskulärer Mortalität (RR 0,99), wenn LDL-Werte weiter als bis 100 mg/dl abgesenkt werden (11). Herzinfarkte werden auch bei LDL-Ausgangswerten von schon < 100 mg/dl weiter vermindert, jedoch relativ (RR 0,84) und absolut (2,89 auf 1000 Patientenjahre) geringer als über alle LDL-Ausgangswerte (RR 0,76) und vor allem bei LDL-Werten initial > 160 mg/dl (RR 0,64 bzw. 8,82 auf 1000 Patientenjahre). <p>Auch diese neuen Daten sprechen somit dagegen, dass eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung die geeignete ZVT für Fragestellung 1 darstellt – abgesehen davon, dass für andere Lipidsenker als Statine und in begrenztem Maße Ezetimib (nach IMPROVE-IT (12)) keine validen Daten dafür vorliegen, dass kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflusst werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einer lipidsenkenden medikamentösen Hintergrundtherapie, randomisiert. Die lipidsenkende medikamentöse Hintergrundtherapie sollte laut Studienunterlagen während der gesamten Dauer der APHERESE-Studie unverändert bleiben. Primäres Ziel der Studie war es, den Effekt von Evolocumab auf die mögliche Vermeidung einer LDL-Apherese nach vier Wochen zu untersuchen, operationalisiert als ein LDL-C-Wert von unter 100 mg/dl nach vier Wochen Behandlung. Zudem wurde der Effekt von Evolocumab (bzw. der antizipierten Reduktion der Notwendigkeit einer LDL-Apherese) auf die Veränderung des LDL-C-Werts und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Nebenwirkungen wurden ebenfalls erhoben.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 5–6, S. 10–20</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 11–12</p>	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Das IQWiG hält für Fragestellung 1 die FOURIER-Studie für ungeeignet, da hier Evolocumab nur als Add-on zu einer bestehenden Therapie mit Lipidsenkern geprüft wurde, ohne dass im Kontrollarm die lipidsenkende Therapie eskaliert wurde – z. B. durch Erhöhung der Statindosierung auf die individuell maximal tolerierte und/oder durch eine Ergänzung um weitere Mittel.</p> <p>Rein formal ist dem zuzustimmen, wenn für diese Fragestellung die ZVT des G-BA zugrunde gelegt wird.</p> <p>Das IQWiG führt bezüglich der maximal tolerierbaren Statindosis aus: „Die in der Studie empfohlene Statindosis von täglich mindestens 40 mg Atorvastatin oder Äquivalent kann nicht per se als maximal tolerierbare Dosierung angesehen werden, da die zugelassene tägliche Maximaldosis laut Fachinformation ohne Einschränkun-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen für Atorvastatin 80 mg und für Rosuvastatin 20 mg beträgt. Dies entspricht jeweils dem Doppelten der in der Studie empfohlenen Dosis. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass lediglich ein Anteil von 29 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die maximale Statindosis von 80 mg Atorvastatin oder Äquivalent erhielt und damit nachweislich der Fragestellung entspricht.“</p> <p>Hierzu muss jedoch kommentiert werden, dass es zwischen 40 mg und 80 mg Atorvastatin keine überzeugenden Unterschiede in der LDL-Senkung gibt (17) und dass in diesen Dosisbereichen ein relevant erhöhtes Rhabdomyolyse- bzw. Myopathie-Risiko existiert. Somit kann dieser Forderung des IQWiG nicht zugestimmt werden.</p> <p>Weiterhin ist es unklar, ob tatsächlich Atorvastatin und Rosuvastatin für die Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse bei Hypercholesterinämie zugelassen sind. In den jeweiligen Fachinformationen heißt es: „Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren.“ (18;19)</p> <p>Der Kritik des IQWiG an dem primären Kombinationsendpunkt wird gefolgt. Dieser Punkt wird unten im Detail diskutiert.</p> <p>Es wird ebenfalls zugestimmt, dass die Studiendauer von FOURIER zu kurz ist.</p> <p>Fragestellung 3</p> <p>Aufgrund der kurzen Dauer der randomisierten Studienphase von insgesamt nur sechs Wochen und des Studiendesigns ist die Studie APHERESE für die Bewertung des Zusatznutzens von Evo-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>locumab nicht geeignet, da zur Bewertung der langfristigen Effekte von Lipidsenkern wie Evolocumab in der Regel Studiendauern von mindestens einem Jahr gefordert werden müssen. Prinzipiell wird das Potenzial von Evolocumab in dieser Indikation gesehen, jedoch müssten besser konzipierte Studien mit längerer Laufzeit durchgeführt werden, um dies zu demonstrieren.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 62–71</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Gesamtmortalität Evolocumab-Arm 3,22 % vs. 3,09 % Placebo-Arm (HR 1,04; 95 % CI 0,91–1,19; p = 0,57)</p> <p>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod Evolocumab-Arm 1,82 % vs. 1,74 % Placebo-Arm (HR 1,05; 95 % CI 0,88–1,25; p = 0,62)</p> <p>Primärer Kombinationsendpunkt Evolocumab-Arm 9,75 % vs. 11,34 % Placebo-Arm (HR 0,85; 95 % CI 0,79–0,92; p < 0,0001)</p> <p>Sekundärer Schlüsselendpunkt Evolocumab-Arm 5,92 % vs. 7,35 % Placebo-Arm (HR 0,80; 95 % CI 0,73–0,88; p < 0,0001)</p> <p>Ferner ergab sich für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE und UE, die zum Studienabbruch führten kein statistisch signifikanter Vorteil für den Evolocumab-Arm.</p> <p>Für den sekundären Schlüsselendpunkt (kardiovaskulärer Tod,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Myokardinfarkt oder Schlaganfall) bestand zudem ein hochsignifikant heterogenes Ergebnis bezüglich der geographischen Regionen ($p = 0,007$). Für diesen zeigte sich kein Unterschied in den Behandlungsarmen für Europa, jedoch waren kardiovaskuläre Todesfälle in Europa unter Evolocumab numerisch deutlich häufiger (HR 1,23; 95% CI 0,97–1,56), ebenso war die Gesamtmortalität höher (HR 1,17; 95 % CI 0,98–1,49). Myokardinfarkte waren dazu gegenläufig in Europa geringer unter Evolocumab (HR 0,83; 95 % CI 0,71–0,97).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Wie dargestellt, zeigt sich in der FOURIER-Studie eine markante Heterogenität der Ergebnisse in Relation zu Therapieort.</p> <p>Für Europa insbesondere zeigte sich kein Vorteil bezüglich der Gesamtmortalität.</p> <p>Auch wenn die FOURIER-Studie die formalen Kriterien erfüllt hätte, zeigt sich in den Ergebnissen kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT für europäische Patienten.</p> <p>Für Fragestellung 2 hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Es kann somit kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Für Fragestellung 3 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer ebenfalls kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für keine der drei Fragestellungen belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.
2. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-1272.
3. AMGEN GmbH: Fachinformation "Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone". Stand: Mai 2018.
4. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al.: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149-162.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung): <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1579/MVV-RL-2018-02-15-iK-2018-05-12-AT-11-05-2018-B6.pdf> (letzter Zugriff: 27. Juni 2018). Zuletzt geändert am 15. Februar 2018, veröffentlicht im BAnz AT 11.05.2018 B6. in Kraft getreten am 12. Mai 2018.
6. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
7. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R et al.: Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1172-1180.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
10. Itoh H, Komuro I, Takeuchi M et al.: Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1275-1284.
11. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M et al.: Association between baseline LDL-C Level and total and cardiovascular mortality after LDL-C Lowering: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1566-1579.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
13. Collins R, Reith C, Emberson J et al.: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561.

14. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al.: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet 2017; 390: 2050-2062.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-1722.
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585895>. Letzter Zugriff: 26. Juni 2018.
17. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al.: 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37: 2999-3058.
18. Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Rosuvastatin-ratiopharm® 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2018.
19. Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Atorvastatin-ratiopharm® 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2018.