



DGK.

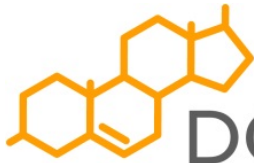
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

DDG

Deutsche Diabetes Gesellschaft

Deutsche Gesellschaft

für **Nephrologie**



DGFF

Wissen was zählt
Für Herz und Gefäße

Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

Evolocumab

(heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie – neue wissenschaftliche Erkenntnisse)

**Projektnummer IQWiG A18-19, Vers. 1.0
IQWiG Bericht Nr. 636 vom 12. Juni 2018
Vorgangsnummer 2018-03-15-D-345**

Inhaltsangabe

- 1. Einleitung**
- 2. Stand des Wissens**
- 3. Dossier und Bewertung von Evolocumab bei heterozygoter Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie**
 - 3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**
 - 3.2. Studien**
 - 3.3. Endpunkte**
 - 3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung und Prozent der Zielwerterreichung**
 - 3.3.2. Subgruppen**
 - 3.3.3. Nebenwirkungen**
 - 3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland**
 - 3.5. Bericht des IQWiG**
 - 3.6. Ausmaß des Zusatznutzens**
- 4. Literatur**
- 5. Autoren**

1. Einleitung

Ziel der medikamentösen lipidsenkenden Therapie ist die Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere von fatalem und nicht-fatalem Herzinfarkt und Schlaganfall. Die Dyslipidämie ist als einer der wesentlichen kausalen Risikofaktoren mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen assoziiert.[1, 2] Die Senkung der LDL-Cholesterin (LDL-C) Konzentration geht mit einer Senkung der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit sowie einer reduzierten Ereignisrate von Herzinfarkten einher. Die Kausalität von LDL-C für kardiovaskuläre Ereignisse wurde seit 2015 durch weitere Evidenz untermauert.[3, 4]

Die Inhibierung des Enzymes Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) stellt einen innovativen Ansatz zur Senkung der LDL-C Konzentration dar. Der Wirkmechanismus ist bekannt.[5, 6] Durch die Inhibition des PCSK9-Proteins wird eine Steigerung der Expression von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten ermöglicht. Dies führt zu einer vermehrten Aufnahme von Lipoproteinen (vor allem LDL-C) aus dem Blut in die Leber. Auch Statine senken die LDL-C Konzentration durch Hochregulation des LDL-Rezeptors und die vermehrte Aufnahme von LDL-C aus dem Blut. Dieser Mechanismus der Senkung der LDL-C Konzentration ist sicher und wirksam.

Nachdem im Jahr 2002 erstmals der molekulare Mechanismus dieses Wirkprinzips entschlüsselt und PCSK9 als Therapieziel wahrgenommen wurde, [7] steht nun durch die Entwicklung von PCSK9-Antikörpern eine neue und innovative Therapieoption zur zuverlässigen und effizienten Senkung von LDL-C zur Verfügung. Die derzeitig zugelassenen Vertreter dieser Therapiekategorie sind die vollhumanen, monoklonalen Immunglobulin G2-Antikörper Evolocumab („*first in class*“, *Amgen*) und Alirocumab (*Sanofi*). Die Entwicklung des peptidbasierten Antikörpers Bococizumab, ein teilhumanisierter PCSK9-Antikörper, wurde im November 2016 eingestellt, da seine Wirkung aufgrund der Bildung von Autoantikörpern mit zunehmender Therapiedauer nachließ. Weitere PCSK9-Inhibitoren, u.a. der Syntheseinhibitor ALN-PCSsc (*Alnylam*) oder der PCSK9-Antisense-RNA Wirkstoff Inclisiran (*The Medicines Company*), befinden sich noch in der klinischen Prüfung.

Für Evolocumab liegt eine umfangreiche Studienevidenz vor, die zeigt, dass es unter der Therapie zusätzlich zu oralen Lipidsenkern zu einer LDL-C Senkung um weitere 50-60% kommt. Seit mehr als einem Jahr steht eine randomisierte Endpunktstudie (FOURIER) zur Verfügung, welche den Einfluss von Evolocumab zusätzlich zur gegenwärtigen Standardtherapie auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse untersucht hat.[8, 9] Diese globale multizentrische Studie kommt der Aufforderung nach, den Zusatznutzen von Evolocumab vor dem Hintergrund der existierenden lipidsenkenden Therapien auf das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen.

2. Stand des Wissens

Zugelassen ist Evolocumab in Deutschland für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zur diätetischen Therapie:

- (1) in Kombination mit einem Statin - oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien - bei PatientInnen, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C Ziele nicht erreichen (*Anwendungsgebiet A*);
- (2) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei PatientInnen mit Statintoleranz oder mit Kontraindikationen gegen Statine (*Anwendungsgebiet B*);

- (3) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (Anwendungsgebiet C).

3. Dossier und Bewertung von Evolocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als **zweckmäßige Vergleichstherapie** wurde vom G-BA zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie festgelegt für

- (A) PatientInnen, für die Statine infrage kommen:
die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;
- (B) PatientInnen, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht infrage kommt:
andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-Hemmer) **als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;**
- (C) PatientInnen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen:
die LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht ist eine Definition der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** schwierig. Statine *per se* können nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden, da Evolocumab erst zusätzlich zu einer maximal tolerierbaren Statindosis zugelassen ist.

Im Rahmen einer maximalen Lipidtherapie könnten theoretisch Fibrate und Ionenaustauscherharze erwogen werden. Für beide Therapieprinzipien liegen aber keine klinischen Studien vor, die nach heutigen Kriterien eine Ereignisreduktion zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie mit Statinen ausreichend belegen könnten.[10]

Fibrate sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit ist der Einsatz eines Fibrats bei PatientInnen mit isoliert hohem LDL-Cholesterin nicht indiziert.

Austauscherharze werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von PatientInnen kaum akzeptiert.

Für Ezetimib wurde im Vergleich zu Statinen eine zusätzliche LDL-C Senkung und die Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse in der IMPROVE-IT Studie dokumentiert.[11] Allerdings wird in dem gültigen Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 festgestellt, „Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.“ (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf). Auch der IQWiG-Abschlussbericht zu Ezetimib bei Hypercholesterinämie von 2011 konnte keinen Nutzen, Schaden oder Zusatznutzen einer Behandlung mit Ezetimib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer Statintherapie auf Basis der damals verfügbaren Studien feststellen. Aktuell liegen daher keine positiven Empfehlungen des IQWiG oder des G-BA

zum Einsatz von Ezetimib vor. Aus wissenschaftlicher Sicht ist die LDL-C Senkung durch Ezetimib geringer ausgeprägt als die LDL-C Senkung durch Evolocumab, so dass in Zusammenschau auch Ezetimib *per se* keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.[11]

Zusammenfassend halten wir daher aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht fest, dass für den neuen vollhumanen, monoklonalen Antikörper Evolocumab (Repatha®) ein Vergleich mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung erfolgen sollte, welche insbesondere die Statine und auch Ezetimib einschließt.

3.2. Studien

Die frühe Nutzenbewertung von Evolocumab beruhte vornehmlich auf den Ergebnissen von drei randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie untersuchten. Diese drei Studien sind LAPLACE-2 [12], RUTHERFORD-2 [13] und DESCARTES [14].

Neben den hier genannten Studien wurde 2015 eine zusammengefasste Analyse von mehreren Phase 2- und Phase 3-Studien von Evolocumab publiziert [15]. Diese Analyse bestätigt die robuste und dauerhafte LDL-C Senkung und beschreibt darüber hinaus erstmals, dass mit dieser additiven LDL-C Senkung eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität möglich scheint. Die Analyse ergab eine sehr gute Verträglichkeit, ohne dass vermehrte unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu Placebo beobachtet wurden. Diese Ergebnisse werden durch die klinische Erfahrung im täglichen Einsatz der Substanz bestätigt.

Gegenstand der derzeitigen Nutzenbewertung stellt nun die *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) Studie* dar.[8, 9] Diese ist die erste und bisher einzige als Originalarbeit publizierte prospektive Outcome-Studie eines zugelassenen PCSK9-Inhibitors. Grundsätzlich wurden in dieser Studie PatientInnen mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung untersucht, die trotz lipidsenkender Standardtherapie den LDL-C Zielwert von 70 mg/dl nicht erreichten. Bei 27,564 PatientInnen mit kardiovaskulärer Erkrankung und LDL-C >70 mg/dl erzielte die zusätzliche Applikation von Evolocumab eine relevante Senkung des LDL-C auf eine mediane Konzentration von 30 mg/dl.

Der primäre kombinierte Endpunkt der FOURIER-Studie setzt sich zusammen aus (1) Tod kardiovaskulärer Ursache, (2) Herzinfarkt, (3) Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris und (5) koronarer Revaskularisation. Die zusätzliche Gabe von Evolocumab führte nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren zu einer relativen Risikoreduktion von 15% sowie einer absoluten Risikoreduktion von 1,5% dieses Endpunktes.[8] Es zeigte sich eine kontinuierliche Risikoreduktion mit niedrigeren erreichten LDL-C Konzentrationen. Die Assoziation von LDL-C und Risiko wurde auch bei extrem niedrigen LDL-C Werten ohne Anhalt für einen unteren Schwellenwert dokumentiert, wobei die absolute Risikoreduktion bei niedrigeren LDL-C Ausgangskonzentrationen geringer wurde.[9]

Selbst eine Absenkung auf sehr niedrige LDL-Werte - wie in FOURIER selbst und der Sub-Analyse EBBINGHAUS bestätigt - war für die PatientInnen über den mittleren Studienbeobachtungszeitraum von 2,2 Jahren sicher (Sicherheitsendpunkte u.a. Transaminasenanstieg, neue/rekurrierende maligne Erkrankungen, Katarakt, Anstieg der Creatinkinase, Diabetes mellitus, neurovaskuläre Ereignisse).[9, 16]

Publikationen zu Alirocumab zeigen bezüglich LDL-C Senkung und Langzeitergebnissen ähnliche Ergebnisse.[17] Eine Meta-Analyse von Studien an 10.159 PatientInnen bestätigt die konsistente LDL-C Senkung.[18] Erste Ergebnisse der OUTCOMES-Studie ODYSSEY scheinen einen positiven Effekt von Alirocumab auf kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich der Sterblichkeit zu zeigen. Eine Präsentation der Studienergebnisse ist im Rahmen der *Scientific Sessions* des *American College of Cardiology (ACC)* im März 2018 erfolgt, die vergleichbare Ergebnisse zu Evolocumab aufweisen. (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402; <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes>; [19]) Eine Originalpublikation liegt zum Zeitpunkt dieses Kommentars noch nicht vor. Somit liegt basierend auf dem bekannten Wirkmechanismus und den analogen Daten die Annahme eines Klasseneffektes nahe.

3.3. Endpunkte

Die Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Evolocumab basiert vornehmlich auf drei in den o.g. Studien dargestellten Endpunkten:

- (a) Veränderung des LDL-C Wertes im Vergleich zu Studienbeginn;
- (b) Prozentsatz der Zielpopulation, welcher den LDL-C-Zielwert <70 mg/dl bei sehr hohem bzw. <100 mg/dl bei hohem kardiovaskulärem Risiko erreicht; und neu
- (c) Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei zugrundeliegender kardiovaskulärer Erkrankung.**

3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung, Prozent der Zielwerterreichung und Senkung des kardiovaskulären Risikos

LDL-C ist kausal für die Pathogenese der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen.[4] Daher zielt die Therapie mit Evolocumab auf eine relevante Senkung des LDL-C Zielwertes mit hohem Anteil unter den jeweiligen Grenzwert von 70 mg/dl (in FOURIER: Abnahme des LDL-C um 59% von einem mittleren Ausgangswert von 92 mg/dl auf 30 mg/dl; $P < 0.001$ im Vergleich zu einer maximalen medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung) oder 100 mg/dl. Auch in der LAPLACE-2-Studie unter Evolocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statindosis zeigte sich eine statistisch signifikant höhere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im direkten Vergleich zu Ezetimib.[12] Die sog. „Responder“-Analyse bestätigte einen deutlich höheren Anteil der Zielwerterreichung (LDL-C <70 mg/dl und LDL-C <100 mg/dl) durch Evolocumab im Vergleich zu Ezetimib.

Neu und entscheidend ist nun, dass die multinationale globale (1242 Standorte in 49 Ländern) kardiovaskuläre Endpunktstudie FOURIER erstmals die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse demonstriert, welche mit der zusätzlichen LDL-C Senkung um im Mittel 59 mg/dl bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht. **Erstmals konnte überzeugend dargelegt werden, dass die durch Evolocumab zusätzlich zu der Standardlipidtherapie erzielten LDL-C Konzentrationssenkung eine Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bewirkt. Die zuvor angenommene Translation der LDL-C Senkung zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist mit dem Vorliegen der FOURIER Studienergebnisse bewiesen.** Es besteht eine unterschiedliche Gewichtung der Einzelkomponenten des primären Endpunktes, jedoch ist die *a priori* festgelegte Endpunktkombination als primärer Endpunkt zu bewerten.

Basierend auf Populationsdaten ist davon auszugehen, dass bei langfristiger ausgeprägter Senkung des LDL-C in diesen Zielbereich die Risikoreduktion über Jahre noch deutlich ausgeprägter sein wird, wie die Ergebnisse einer Nachbeobachtung der WOSCOPS-Studie nahelegen.

3.3.2. Subgruppen

Die absolute Risikoreduktion durch eine LDL-C Senkung richtet sich nach der Höhe des kardiovaskulären Risikos und der Höhe des Ausgangs-LDL-C. Entsprechend zeigen Subgruppenanalysen der FOURIER-Studie, dass insbesondere PatientInnen mit mehr als einem Myokardinfarkt, mit Mehrgefäßerkrankung [20] oder Mehretagenmanifestation wie z.B. peripherer arterieller Verschlusskrankheit [21] von der Therapie mit Evolocumab profitieren. **Zusammenfassend profitieren HochrisikopatientInnen von der Evolocumab-Therapie am meisten.** Gegenteilig ist jedoch zu erwähnen, dass der Effekt bei PatientInnen aus Europa und Lateinamerika deutlich geringer ausfiel als derjenige, welcher bei PatientInnen von anderen Kontinenten beobachtet wurde.

3.3.3. Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ konnte kein größerer Schaden unter der Behandlung mit Evolocumab nachgewiesen werden. Die ergänzend präsentierten Studien bestätigen die intensive und konsistente Wirksamkeit sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Evolocumab auf Placeboniveau über 52 Wochen (DESCARTES) [14] und auch bei den heterozygot familiär an einer Hypercholesterinämie Erkrankten (RUTHERFORD-2).[13] Auch in FOURIER gab es bezüglich Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (einschließlich neu aufgetretener Diabetes mellitus und neurokognitive Ereignisse), mit der Ausnahme von lokalen Nebenwirkungen durch die Injektion (2,1% unter Evolocumab vs. 1,6% unter Placebo).

Die vorliegenden Studienergebnisse mit dem PCSK9 Inhibitor Alirocumab unterstützen die vorliegenden Daten zur Sicherheit von Evolocumab.[17]

3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Es existieren keine überzeugenden Argumente, die bestehenden Studiendaten nicht auf Deutschland zu übertragen.

3.5. Bericht des IQWiG

Die Stellungnahme des IQWiG konstatiert einen nicht belegten Zusatznutzen für den Einsatz von Evolocumab. Hierfür führt das IQWiG folgende Gründe an:

1. Fehlen relevanter Daten für das Vorliegen einer maximalen lipidsenkenden Therapie in der FOURIER-Studie.
2. Fehlen relevanter Daten für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in der FOURIER-Studie.
3. Nicht ausreichende Dauer der APHERESE-Studie.
4. Fehlende Signifikanz für Evolocumab für den sekundären Endpunkt in Europa und Lateinamerika.

Die vom IQWiG angeführten formalen Gründe für die Nichteignung der FOURIER- und der APHERESE-Studie als Beleg für die beantragten Indikationen sind aus ärztlicher Sicht kritisch zu hinterfragen.

Ad 1. Die FOURIER-Daten eignen sich als Beleg zum Vorliegen einer maximalen lipidsenkenden Therapie

In beiden Behandlungsarmen von FOURIER erhielten die TeilnehmerInnen eine zum damaligen Zeitpunkt „optimierte“ lipidsenkende Therapie. 69,5% der PatientInnen erhielten eine „high intensity“ Statintherapie, definiert als Atorvastatin > 40 mg, Rosuvastatin > 20 mg und Simvastatin > 80 mg. 30,2 % der PatientInnen erhielten eine „moderate intensity“ Statintherapie (Atorvastatin 10 - 40 mg, Rosuvastatin 5 - 20 mg, Simvastatin 20 – 80 mg, oder Pravastatin < 40 mg, Lovastatin < 40 mg, Fluvastatin < 80 mg oder Pitavastatin < 2 mg). Damit lag auch in der „moderate intensity“ Gruppe eine in Bezug auf die deutsche Behandlungsrealität „maximale lipidsenkende Therapie“ vor. In Deutschland ist Simvastatin gemäß der Vorgabe der kassenärztlichen Vereinigung als Leitsubstanz die mit über 65% am meisten verordnete Substanz.[22] Hierbei wurde als tatsächliche mittlere Simvastatin-Dosis 27 mg ermittelt.[23] Eine formal hochdosierte Statintherapie erhielten in Deutschland lediglich 3,8 % der PatientInnen.[24] Außerdem bestätigten sekundäre Analysen der Studie die Wirkung von Evolocumab, auch wenn die simultan bestehende Statindosis nicht als maximal anzusehen war.[25] Selbst eine theoretisch zu diskutierende höhere Dosierung der Statine hätte keinen wesentlichen Einfluss auf die Eventrate vermittelt,[26, 27] denn es ist bekannt, dass die Verdoppelung einer Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-Senkung, sondern lediglich zu einer weiteren LDL-C Senkung um maximal 6 % führt.[28] Im Rahmen der STELLAR-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Statindosierungen untersucht worden sind, ergab eine Dosiserhöhung von Atorvastatin von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag lediglich eine zusätzliche LDL-C Senkung von 3,3 %.[29] Ein ähnlicher Effekt von Atorvastatin war auch in der ODYSSEY OPTIONS I-Studie zu beobachten. Eine Verdoppelung der Dosis von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag Atorvastatin führte hier lediglich zu einer zusätzlichen LDL-C Senkung um 4,8 % [30].

Auch der Einsatz von Ezetimib in FOURIER entsprach dem Einsatz in Deutschland. Nach den Rahmenvorgaben Arzneimittel 2018 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverband liegt die Verordnungshöchstquote für Ezetimib haltige Arzneimittel bei 3,2 bis 6,8 % (http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf).

Zusammengefasst erfolgte demnach die LDL-C Senkung durch Evolocumab in FOURIER im Vergleich zu der in Deutschland gegenwärtig existierenden maximalen medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung.

Ad 2. Fehlen relevanter Daten für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in der FOURIER-Studie

Wie oben ausgeführt, existiert keine Substanz, die für sich eine *zweckmäßige Vergleichstherapie* zu Evolocumab darstellt. Der notwendige Vergleich der Wirksamkeit sollte daher mit einer **maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung** erfolgen, welche insbesondere die Statine und auch Ezetimib einschließt.

Ad 3. Nicht ausreichende Dauer der APHERESE-Studie

Ziel der APHERESE-Studie war der Vergleich der LDL-Cholesterin senkenden Wirkung von Evolocumab und der Behandlung durch LDL-Apherese. Sowohl für Evolocumab als auch für die Apherese ist eine kontinuierliche LDL-C Senkung klar bewiesen. Die Behauptung, eine Studiendauer von sechs Wochen sei für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet, ist empirisch nicht belegt.

Die durchschnittliche LDL-C Senkung durch PCSK9-Hemmung kann wesentlich stärker als bei einer Apheresetherapie ausfallen. Die Anwendung von PCSK9 Inhibitoren verlängert den Zeitraum zwischen zwei Apheresetherapien in >90% der PatientInnen, bei >60% der PatientInnen wird diese nicht mehr notwendig [31, 32]. Die LDL-Apherese ist im Unterschied zur PCSK9 Therapie mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert. Zusammengefasst erscheint Evolocumab einer Apherese-Behandlung zur LDL-C Senkung überlegen.

Im Einklang mit der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015) halten wir - in guter Übereinstimmung mit der inzwischen auch durch die Kommissionen geübten Praxis - die Einleitung einer LDL-Apherese-Behandlung ohne vorherige dokumentierte Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer weder für genehmigungsfähig noch für *lege artis*.

Ad 4. Fehlende Signifikanz für Evolocumab für die Subgruppenanalyse in Europa und Lateinamerika

Die formal nicht erreichte Signifikanz in der europäischen und lateinamerikanischen Subgruppe ist aufgrund des signifikanten primären Endpunktes als nachrangig zu betrachten. Dennoch ist ein Grund für dieses Subgruppenanalyseergebnis bisher nicht offensichtlich zu erkennen. Es ist aber hervorzuheben, dass trotz der formal fehlenden Subgruppensignifikanz das Konfidenzintervall durchgehend auf der Seite von Evolocumab liegt.

3.6. Ausmaß des Zusatznutzens

Zunächst verweisen wir auf die Ausführungen unserer letzten Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Evolocumab als Reaktion auf den IQWiG-Bericht vom 11. Dezember 2015. Diesen Ausführungen nachfolgend, wurde 2017 die FOURIER-Studie veröffentlicht, deren oben zusammengefassten Ergebnisse eine Neubewertung des Einsatzes des PCSK9 Inhibitors Evolocumab bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko erlauben.

Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse einen über die existierenden Medikamente hinaus bestehenden Nutzen von Evolocumab für das Ausmaß der LDL-C Senkung erkennen. Ebenso wird der Prozentsatz derjenigen PatientInnen erhöht, welche den gemäß Leitlinien erforderlichen Grenzwert von LDL-Cholesterin (<70 mg/dl bei sehr hohem oder <100 mg/dl bei hohem kardiovaskulären Risiko) erreichen. Außerdem wurde durch die FOURIER-Studie an PatientInnen mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse unter Evolocumab und simultaner Statintherapie statistisch signifikant untermauert. Die Substanz ist sehr gut verträglich.

Aus ärztlicher Sicht besteht für Evolocumab somit derzeit bei denjenigen PatientInnen eine Therapieoption, die aufgrund sehr hoher LDL-C Werte medikamentös nicht ausreichend behandelbar sind. Dies trifft zunächst vorwiegend auf PatientInnen mit einer autosomal-dominant vererbten Störung des Lipidstoffwechsels zu. Diese PatientInnen leiden - beginnend in der Kindheit - an einer ausgeprägten Erhöhung des LDL-C, welches zu einer frühen Manifestation atherosklerotischer Erkrankungen führt. Sie müssen bisher häufig einer Lipoprotein-Apherese zugeführt werden.[33] Weiterhin besteht ein akuter Bedarf für PatientInnen, die trotz einer maximal verträglichen lipidsenkenden Therapie die Zielwerte (<70 mg/dl bei PatientInnen mit sehr hohem und <100 mg/dl bei PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko) nicht erreichen. Hierzu gehören zum Beispiel Hochrisiko-PatientInnen mit hohem LDL-C, deren Statindosis trotz sorgfältiger ärztlicher Bemühungen

durch statinassoziierte Muskelbeschwerden oder anderen Kontraindikationen limitiert ist. Eine ausreichende LDL-C Senkung mit maximal dosierten Statinen und Ezetimib ist in den genannten Patientengruppen in vielen Fällen nicht erreichbar. *Ultima ratio* war bisher das zeitaufwändige extrakorporale Verfahren der LDL-Apherese, deren Einsatz durch die Anwendung von Evolocumab in der APHERESE-Studie deutlich gesenkt werden konnte.

Hierzu gehören aber auch diejenigen PatientInnen, deren Zielwerte trotz kombinierter Therapie mit Statine und Ezetimib nicht erreicht werden und bisher noch nicht einer Apheresetherapie zugeführt wurden. Vor dem Hintergrund der FOURIER-Studie, die erstmals eine Senkung kardiovaskulärer Endpunkte durch die Behandlung mit Evolocumab dargestellt hat, scheint gerade diese Patientengruppe von einer PCSK9 Therapie zu profitieren. Unklar bleibt jedoch, wie viele PatientInnen dies nach sorgfältiger Therapie mit Statin und Ezetimib tatsächlich betrifft.

Ein weiterer Aspekt ist, inwieweit der Einsatz von Evolocumab bei PatientInnen z.B. nach einem zweiten kardiovaskulären Ereignis mit einem LDL-C Wert um 100 mg/dl, also einem gering verfehlten Zielwert, gerechtfertigt ist. Hierbei sollte beachtet werden, ob die 100 mg/dl schon das Ergebnis einer starken LDL-C Senkung darstellt oder eher das Ergebnis einer sehr schwachen Reaktion auf die Statin- und Ezetimibtherapie ist. **Somit ist nicht nur der absolute Wert, sondern auch die individuelle Reaktion bei der Therapieentscheidung für Evolocumab zu werten.**

Kritisch hinterfragt werden muss auch der fehlende Effekt auf die Mortalität. Hierbei ist jedoch zu konstatieren, dass die negative LDL-C Wirkung sich über Jahre ausprägt (sog. LDL-C Gefäßlast) und sich der maximale Therapieeffekt, der sich dann auch auf Mortalitätssenkung auswirken könnte, erst nach mehreren Jahren entfaltet. Vor dem Hintergrund eines Klasseneffektes sollten diesbezüglich auch die Ergebnisse der Endpunktstudie ODYSSEY OUTCOMES mit Alirocumab betrachtet werden.

Der Hinweis auf einen möglichen regionalen Unterschied des Therapieeffekts (Nordamerika stark, Europa schwach - bei allerdings auch höherem Absolutrisiko in Nordamerika) lässt sich auch nach Prüfung der Subgruppenanalysen nicht plausibel erklären.

Evolocumab bietet somit eine neue und zumindest nach den bisher vorliegenden Daten sichere Alternative zur Senkung des LDL-C jenseits der gegenwärtigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Durch Evolocumab können PatientInnen in den therapeutisch notwendigen LDL-C Zielbereich geführt werden, bei denen dies bisher aufgrund hoher LDL-C Werte medikamentös nicht möglich war. Die Therapie ist gut verträglich. Außerdem reduziert der Einsatz von Evolocumab das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse inklusive Sterblichkeit bei PatientInnen mit entsprechender kardiovaskulärer Erkrankung.

Wir empfehlen daher den Einsatz von Evolocumab insbesondere für PatientInnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko:

- bei denen die LDL-C Zielbereiche - insbesondere bei initial hoher Distanz zum Zielwert - trotz Therapie mit Statin oder Statin plus anderer lipidsenkender Therapie nicht erreicht werden können;
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei PatientInnen mit Statintoleranz oder mit Kontraindikationen gegen Statine;
- bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.

4. Literatur

1. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA, 1986. **256**(20): p. 2823-8. doi: [10.1001/jama.1986.03380200061022](https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380200061022)
2. Langsted, A., et al., *Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up*. J Intern Med, 2011. **270**(1): p. 65-75. doi: [10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x)
3. Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials*. Lancet, 2015. **385**(9976): p. 1397-405. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
4. Ference, B.A., et al., *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. Eur Heart J, 2017. **38**(32): p. 2459-2472. doi: [10.1093/eurheartj/ehx144](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144)
5. Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism*. J Lipid Res, 2009. **50** Suppl: p. S172-7. doi: [10.1194/jlr.R800091-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200)
6. Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism*. Trends Biochem Sci, 2007. **32**(2): p. 71-7. doi: [10.1016/j.tibs.2006.12.008](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.12.008)
7. Abifadel, M., et al., *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. Nat Genet, 2003. **34**(2): p. 154-6. doi: [10.1038/ng1161](https://doi.org/10.1038/ng1161)
8. Sabatine, M.S., et al., *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*. N Engl J Med, 2017. **376**(18): p. 1713-1722. doi: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664)
9. Giugliano, R.P., et al., *Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial*. Lancet, 2017. **390**(10106): p. 1962-1971. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
10. Catapano, A.L., et al., *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*. Eur Heart J, 2016. **37**(39): p. 2999-3058. doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272)
11. Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes*. N Engl J Med, 2015. **372**(25): p. 2387-97. doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489)
12. Robinson, J.G., et al., *Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **311**(18): p. 1870-82. doi: [10.1001/jama.2014.4030](https://doi.org/10.1001/jama.2014.4030)
13. Raal, F.J., et al., *PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9965): p. 331-40. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61399-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61399-4)
14. Blom, D.J., et al., *A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia*. N Engl J Med, 2014. **370**(19): p. 1809-19. doi: [10.1056/NEJMoa1316222](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316222)
15. Sabatine, M.S., et al., *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1500-9. doi: [10.1056/NEJMoa1500858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858)
16. Giugliano, R.P., et al., *Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab*. N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 633-643. doi: [10.1056/NEJMoa1701131](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131)
17. Robinson, J.G., et al., *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1489-99. doi: [10.1056/NEJMoa1501031](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031)
18. Navarese, E.P., et al., *Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2015. **163**(1): p. 40-51. doi: [10.7326/M14-2957](https://doi.org/10.7326/M14-2957)
19. Schwartz, G.G., et al., *Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial*. Am Heart J, 2014. **168**(5): p. 682-9. doi: [10.1016/j.ahj.2014.07.028](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.028)
20. Sabatine, M.S., et al., *Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER*. Circulation, 2018. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309)
21. Bonaca, M.P., et al., *Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)*. Circulation, 2018. **137**(4): p. 338-350. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235)
22. Schwabe U., P.D., Ludwig W.-D., Klauber J. (Hrsg), *Arzneiverordnungs-Report 2017, Lipid-senkende Mittel*. Springer Verlag, 2017. **1. Auflage**.

23. Bestehorn, K., et al., [Regional differences in the treatment of dyslipidemia in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011. **136**(11): p. 512-8. doi: [10.1055/s-0031-1274534](https://doi.org/10.1055/s-0031-1274534)
24. Marz, W., et al., *Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany*. *Atherosclerosis*, 2018. **268**: p. 99-107. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020)
25. Giugliano, R.P., et al., *Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial*. *JAMA Cardiol*, 2017. **2**(12): p. 1385-1391. doi: [10.1001/jamacardio.2017.3944](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3944)
26. Nicholls, S.J., et al., *Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER)*. *Am J Cardiol*, 2010. **105**(1): p. 69-76. doi: [10.1016/j.amjcard.2009.08.651](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.08.651)
27. Law, M.R., N.J. Wald, and A.R. Rudnicka, *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2003. **326**(7404): p. 1423. doi: [10.1136/bmj.326.7404.1423](https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1423)
28. Konrad, R.J., J.S. Troutt, and G. Cao, *Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents*. *Lipids Health Dis*, 2011. **10**: p. 38. doi: [10.1186/1476-511X-10-38](https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-38)
29. Jones, P.H., et al., *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial)*. *Am J Cardiol*, 2003. **92**(2): p. 152-60. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00530-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00530-7)
30. Bays, H., et al., *Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(8): p. 3140-8. doi: [10.1210/jc.2015-1520](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1520)
31. Baum et al. Efficacy and Safety of Evolocumab Compared with Continued Lipoprotein Apheresis. Presented at ESC Congress Barcelona, S., August 26-30, 2017. Poster P1314.
32. Moriarty, P.M., et al., *Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(48): p. 3588-3595. doi: [10.1093/eurheartj/ehw388](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw388)
33. Austin, M.A., et al., *Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review*. *Am J Epidemiol*, 2004. **160**(5): p. 421-9. doi: [10.1093/aje/kwh237](https://doi.org/10.1093/aje/kwh237)

5. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Stefan Blankenberg, Hamburg
Prof. Ulrich Laufs, Homburg/Saar
Prof. Bernd Nowak, Frankfurt
Prof. Tim Friede, Göttingen
Dr. Christoph Waldeyer, Hamburg
Prof. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Baptist Gallwitz, Tübingen
Prof. Dirk Müller-Wieland, Aachen
Prof. Klaus G. Parhofer, München

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Prof. Peter Grützmacher, Frankfurt
OÄ Dr. Anja Vogt, München
Prof. Oliver Weingärtner, Jena

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

PD Dr. Volker J.J. Schettler, Göttingen
Dr. Ralf Spitthöver, Essen

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Tilmann Sauerbruch, Bonn

Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e.V. (AWMF)