

# **Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

## **Stellungnahme zu Alirocumab/Praluent®**

Datum: 7. März 2016

### **Stellungnahme von**

#### **Univ.-Prof. Dr. Stefan Lorkowski**

Schatzmeister und Vorstandsmitglied

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Lehrstuhl für Biochemie und Physiologie der Ernährung und

Kompetenzcluster für Ernährung und kardiovaskuläre Gesundheit (nutriCARD)

Institut für Ernährungswissenschaften

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Dornburger Straße 25

07743 Jena

Telefon +49 (0)3641 9-49710

Telefax +49 (0)3641 9-49712

E-Mail stefan.lorkowski@uni-jena.de

#### **Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx**

Stellvertretender Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Facharzt für Innere Medizin - Kardiologie, Internistische Intensivmedizin

Lehrstuhl für Innere Medizin / Kardiologie

Klinikdirektor

Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische  
Intensivmedizin

Universitätsklinikum Aachen

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen

Pauwelsstraße 30

52074 Aachen

Telefon +49 (0)241 80-89300

Telefax +49 (0)241 80-82545

E-Mail nmarx@ukaachen.de

#### **Univ.-Prof. Dr. Ralf Kinscherf**

Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Fachanatom

Lehrstuhl Anatomie und Zellbiologie

Stellv. geschäftsführender Institutsdirektor

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Philipps-Universität Marburg

Robert-Koch-Straße 8

35032 Marburg

Telefon +49 (0)6421 286-6245  
Telefax +49 (0)6421 286-8983  
E-Mail kinscher@staff.uni-marburg.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Koenig**  
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Deutsches Herzzentrum München  
Technische Universität München  
Lazarettstraße 36  
80636 München  
Telefon +49 (0)89 1218-3235  
Telefax +49 (0)89 1218-2023  
E-Mail koenig@dhm.mhn.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März**  
Arzt für Laboratoriumsmedizin  
o. Professor für Medizinische und Chemische Labordiagnostik  
Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik  
Medizinische Universität Graz und  
Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie, Rheumatologie, Endokrinologie und  
Diabetologie), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
Telefon +49 (0)621 383-5172  
Telefax +49 (0)621 383-380  
E-Mail: winfried.maerz@medma.uni-heidelberg.de  
winfried.maerz@synlab.com

für die

**Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerose-  
forschung e.V.**

*Geschäftsstelle:* Institut für Molekulare  
Zellbiologie, Universitätsklinikum Jena, Hans-  
Knöll-Straße 2, 07745 Jena  
Telefon +49(0)3641 9-39563  
Telefax +49(0)3641 9-395602  
E-Mail info@dgaf.de



Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die vorliegende Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. zur Nutzenbewertung von Alirocumab durch das IQWiG in großen Teilen identisch ist mit der mit Datum vom 5. Januar 2016 datierten Stellungnahme dieser Fachgesellschaft zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Evolocumab durch das IQWiG vom 15. Dezember 2015.

## **1. Hintergrund**

Am 15. Februar 2016 hat das IQWiG eine Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab

gemäß § 35a SGB V vorgelegt. Das IQWiG war vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, den Zusatznutzen von Alirocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zu beurteilen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte der Prüfung die Festlegung dreier zweckmäßiger Vergleichstherapien für Alirocumab in drei Patientenpopulationen entsprechend der Matrix in Tabelle 1 vorangestellt.

**Tabelle 1:** Vergleichstherapien für Alirocumab

Fragestellung	Vergleichstherapie	Patientenpopulation
A	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine in Frage kommen
B	Anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen
C	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als <i>ultima ratio</i> bei therapierefraktären Verläufen

Die Bewertung durch das IQWiG erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden lediglich randomisierte klinische Studien mit einer Mindestdauer von einem Jahr herangezogen (IQWiG-Bericht 362, Alirocumab, Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 11.02.2016).

Das IQWiG bewertet die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier identifizierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab als nicht relevant. Im Wesentlichen werden vom IQWiG die folgenden drei Gründe für diese Einschätzung genannt:

1. Zu kurze Studiendauer
2. Falsche Population
3. Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie

## 2. Stellungnahme

Die Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern ist ein innovativer, biotechnologischer und vor allem auch sicherer Ansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins mit heute unermesslichem Potential zur Bekämpfung von Atherosklerose und deren klinischen Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Absehbar wird dieses Behandlungsprinzip in kurzer Zeit die heutigen Algorithmen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen verändern, viele bislang ungelöste therapeutische Probleme lösen und damit zur Verbesserung der Versorgung von

Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen.<sup>1,2</sup>

Die Entdeckung von PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors<sup>3</sup> und dessen Nutzung als therapeutische Zielstruktur<sup>4,5</sup> ist ein herausstechendes Beispiel für zielgerichtete, translationale Forschung und Entwicklung im Bereich der Lebenswissenschaften, wie sie von Fördereinrichtungen in Deutschland, Europa und weltweit nachgefragt und zu Recht mit beträchtlichen Summen auch aus öffentlichen Mitteln unterstützt wird. Diese Investitionen sind von der Erwartung getragen, Forschungsergebnisse möglichst schnell in der Praxis und somit zum Nutzen der Gesellschaft anzuwenden. Der Gemeinsame Bundesausschuss und das IQWiG stehen gegenüber der Öffentlichkeit in der Verantwortung, eine zeitgemäße medizinische Versorgung und Anwendung medizinischer Innovationen in der Praxis und damit die Wahrung der Interessen der Kranken sicherzustellen.

Wir meinen, dass die vorliegende Nutzenbewertung das Wirkpotential des monoklonalen Antikörpers Alirocumab und die zu dieser Substanz bereits heute verfügbare, wissenschaftliche Evidenz<sup>4</sup> weder annähernd noch ausreichend würdigt. Vielmehr schließt sie formalisierend den überwiegenden Teil des Entwicklungsprogramms von Alirocumab aus, indem sie keine einzige von bisher insgesamt 9 als Originalarbeiten<sup>6-14</sup> und drei als Kongressbeiträge<sup>15-17</sup> veröffentlichte Studien materiell beurteilt.

Es ist offensichtlich, dass die therapeutische Hemmung von PCSK9 wirksamer als alle bisherigen Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins ist.<sup>4,5</sup> Es liegen umfangreiche Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit der beiden am deutschen Markt befindlichen monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab vor, so dass eine Abwägung von Zusatznutzen und Risiken, auch im Vergleich zur festgelegten Vergleichstherapie, – zumindest für Personen mit sehr hohem Risiko – möglich und Aufgabe einer Dossierbewertung gewesen wäre.<sup>8,18</sup> Daneben ist bekannt, dass die Kosten der Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren hoch sind und sie damit aus unserer Sicht für Patienten mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko und/oder ansonsten mit bisher verfügbaren Mitteln nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie reserviert bleiben sollte. Von einer wirklich fundierten, realitätsnahen Nutzenbewertung hätten wir uns konstruktive Überlegungen für die Anwendung von Alirocumab in der Praxis versprochen. Stattdessen wird die Beurteilung von Alirocumab auf die sehr enttäuschende Aussage eingeschränkt, die Wirkung von Alirocumab auf LDL-Cholesterin lasse sich in Studien von weniger als einem Jahr Dauer nicht hinreichend beurteilen. Diese Aussage ist jedoch falsch.

Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmen Sanofi-Aventis durchgeführten Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Alirocumab werden voraussichtlich 2017 verfügbar sein. Angesichts der bereits in Form von Originalarbeiten und Kongressbeiträgen publizierten Ergebnisse von ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY ALTERNATIVE, ODYSSEY MONO, ODYSSEY OPTIONS I und ODYSSEY OPTIONS II<sup>6-17</sup> und des engen ausreichend belegten Zusammenhangs zwischen der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Regulation des LDL-Rezeptors und der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse<sup>19,20</sup> wird mit ODYSSEY OUTCOMES der Effekt von Alirocumab auf die Reduktion klinischer Ereignisse bestätigt und quantifiziert werden. An der ODYSSEY OUTCOMES-Studie nehmen etwa 18 000 Patienten teil, die innerhalb von 1 bis 12 Monaten vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt oder eine instabile *Angina pectoris* erlitten haben und unter 40 mg/d oder 80 mg/d Atorvastatin, 20 mg/d oder 40 mg/d Rosuvastatin oder der maximal tolerierten und zulässigen Dosis einer dieser beiden Medikamente mindestens eines der folgenden Kriterien aufwiesen: LDL-Cholesterin  $\geq$  70 mg/dL, Nicht-HDL-Cholesterin  $\geq$  100 mg/dL oder Apolipoprotein B  $\geq$  80

mg/dL. Der primäre Endpunkt besteht aus der Kombination von erstem Auftreten kardiovaskulärem Tod, akutem Myokardinfarkt, *Angina pectoris* oder ischämischem Schlaganfall.<sup>21</sup>

Auswertungen der bisher mit PCSK-Antikörpern durchgeführten randomisierten Studien belegen ebenfalls den Zusammenhang zwischen der durch Alirocumab und Evolocumab bewirkten LDL-Cholesterinsenkung und einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. So ergibt eine post-hoc-Auswertung der ODYSSEY LONG TERM-Studie gute Evidenz für eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse aufgrund der LDL-Cholesterinsenkung durch die Behandlung mit Alirocumab.<sup>8</sup> Erhärtet werden diese Ergebnisse durch die in den Studien OSLER-1 und OSLER-2 mit einem weiteren PCSK9-Antikörper Evolocumab erhaltenen Ergebnisse.<sup>18</sup> Gemäß einer im Studienprotokoll präspezifizierten Analyse, die als Sicherheitsendpunkte adjudiziert wurden, war die Rate der kardiovaskulären Ereignisse nach einem Jahr Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Evolocumab um etwa die Hälfte reduziert (2,18 versus 0,95 Prozent, *hazard ratio* 0.47,  $p = 0.003$ ). Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Studien mit PCSK9-Antikörpern weist ebenfalls auf eine Absenkung der Gesamtmortalität durch die Behandlung mit PCSK9-hemmenden Antikörpern hin.<sup>4</sup>

Vor diesem Hintergrund halten wir es auch vor Beendigung der Langzeit-Endpunktstudie ODYSSEY OUTCOMES aufgrund der Gesamtheit aller Daten zur PCSK9-Hemmung und der gesicherten Kausalität von LDL-Cholesterin für kardiovaskuläre Erkrankungen für ärztlich und ethisch nicht vertretbar, Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, insbesondere auch mit Hinweisen auf das Voranschreiten einer Koronarkrankheit, und/oder klinisch nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie trotz Anwendung maximal verträglicher Dosen herkömmlicher Cholesterinsenker diese Therapie vorzuenthalten und werden in dieser Stellungnahme konstruktive Vorschläge für das Vorgehen in der Praxis unterbreiten.

## **2.1. Studiendauer von drei bzw. sechs Monaten**

Nach einmaliger Injektion von Alirocumab wird die maximale Absenkung des LDL-Cholesterins abhängig von der Antikörperdosis bereits nach etwa zwei Wochen erreicht.<sup>22</sup> Zur Beurteilung des Effekts von Alirocumab auf das LDL-Cholesterin ist demnach eine Studiendauer von drei oder sechs Monaten völlig ausreichend. Die publizierten Daten über Beobachtungszeiträume von einem Jahr und länger belegen, dass es bei länger durchgeführter Therapie keinerlei Anzeichen des Nachlassens der Wirkung auf LDL-Cholesterin gibt.

Die europäische Zulassungsbehörde hat dementsprechend folgerichtig Alirocumab unter anderem auf der Grundlage von Studien mit einer Dauer von weniger als einem Jahr in folgenden Indikationen zugelassen.<sup>6-17</sup>

*„Praluent ist zusammen mit einer fettarmen Ernährung auf die folgenden Arten anzuwenden:<sup>23</sup>*

- *in Kombination mit einem Statin (andere cholesterinsenkende Arzneimittel) oder einem Statin zusammen mit anderen blutfettsenkenden Arzneimitteln bei Patienten, die unzureichend auf die höchste verträgliche Dosis des Statins ansprechen;*

- *allein oder in Kombination mit anderen blutfettsenkenden Arzneimitteln bei Patienten, die Statine nicht vertragen oder denen keine Statine gegeben werden dürfen.“*

Studien mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr und länger liegen vor,<sup>11</sup> wurden aber aus formalen Aspekten vom IQWiG nicht berücksichtigt. Ein Bewertungsprozess, der aus welchen Gründen auch immer, einen wichtigen Teil vorhandener Informationen ausklammert, ist aus unserer Sicht in letzter Konsequenz unvernünftig und unbrauchbar.

Die Nutzenbewertung des IQWiG missachtet darüber hinaus das Prinzip des „Rückwirkungsverbots“. Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurden zu einem Zeitpunkt geplant und durchgeführt, an dem für die Indikation von der EMA Studiendauern von zwölf Wochen bis 52 Wochen empfohlen wurden.<sup>24</sup> Die Leitlinie der EMA wurde im Dezember 2013 aktualisiert, ohne die Empfehlungen zur Studiendauer zu revidieren.<sup>25</sup> Das IQWiG macht sich in der eigenen Methodik noch im Jahr 2015 im Hinblick auf die Studiendauer die „indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden“ zu Eigen ([https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf)), die vom IQWiG *ad hoc* und arbiträr vorgenommene Abweichung hiervon ist nicht hinreichend wissenschaftlich und sachlich begründet.

Der pharmazeutische Hersteller durfte bei der Anlage seines Studienprogramms darauf vertrauen, dass eine Studiendauer von drei bzw. sechs Monaten zur Beurteilung der Wirkung auf das LDL-Cholesterin als ausreichend angesehen wird, dies selbst dann, wenn die EMA zwischenzeitlich ihre Empfehlungen geändert hätte oder ändern würde. Er bedarf bei seinem Vorgehen unbedingter Auslegungssicherheit; d.h. die zum Planungszeitpunkt gültigen Vorgaben und Richtlinie waren und sind bindend bis diese geändert werden. Und selbst wenn eine solche Änderung erfolgt wäre, hätte in laufende, bereits abgeschlossene oder publizierte Studien nicht eingegriffen werden dürfen.

Entsprechend wurden sowohl Alirocumab als auch Evolocumab sowohl von der EMA als auch der FDA zur Therapie der Hypercholesterinämie zugelassen.

Die PCSK9-inhibierenden Antikörper Alirocumab, Evolocumab und Bococizumab weisen einen absolut identischen Wirkmechanismus auf. Für diese drei Substanzen liegen ebenfalls zahlreiche Studien vor, welche die schnelle und andauernde LDL-Cholesterinsenkung beweisen.<sup>6-17,26</sup> Die beeindruckend große Homogenität der Studienergebnisse mit verschiedenen PCSK9-bindenden Antikörpern stellt eine wichtige externe und unabhängige Validierung der Alirocumab-Studienergebnisse dar.

Somit ist zu konstatieren, dass hinsichtlich des Endpunkts LDL-Cholesterinsenkung eine Studiendauer von drei bzw. sechs ausreichend ist.

## **2.2. Studienpopulation**

In seiner Nutzenbewertung zu Alirocumab vom 15. Februar 2016 folgt das IQWiG nicht der vom pharmazeutischen Unternehmer gemachten Definition einer maximal zulässigen Statintherapie. Insbesondere für Atorvastatin könne die vom pharmazeutischen Unternehmen *„angegebene Dosisspannweite nicht als maximal verträgliche Dosierung angesehen werden, da die zugelassene tägliche Maximaldosis laut Fachinformation ohne*

*Einschränkung 80 mg/Tag beträgt.*“ Eine Dosierung von Atorvastatin mit 40 mg/d entspräche somit nur der halben maximal zulässigen Dosis.

Es ist grundsätzlich korrekt, dass Atorvastatin mit einer maximal zulässigen Dosierung von 80 mg/d eingesetzt werden kann. Aus fachlicher Sicht ist es dennoch durchaus zulässig, 40-80 mg/d Atorvastatin oder 20-40 mg/d Rosuvastatin als **maximal verträgliche** Statintherapie zu definieren. Als Rationale hierfür kann die Leitlinie der AAC/AHA herangezogen werden, in der Statindosen, mit denen eine 50%ige LDL-Cholesterinsenkung erreicht wird, als *High Intensity* Statine klassifiziert werden. Das gilt für Atorvastatin mit (40)-80 mg/d und für Rosuvastatin mit 20-(40) mg/d.<sup>27</sup> Darüber hinaus führt eine weitere Verdopplung der Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-Cholesterinsenkung, sondern lediglich zu einer weiteren LDL-Cholesterinsenkung von etwa 6 %.<sup>28</sup> Im Rahmen der STELLAR-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Statindosierungen untersucht worden sind, ergab eine Dosiserhöhung von Atorvastatin von 40 mg/g auf 80 mg/g lediglich eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung von 3,3 %.<sup>29</sup> Ein vergleichbarer Effekt von Atorvastatin war auch in der ODYSSEY OPTIONS I-Studie zu beobachten. Eine Verdopplung der Dosis von 40 mg/d auf 80 mg/d Atorvastatin führte hier ebenfalls nur zu einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung von nur 4,8 %, während die Gabe von Alirocumab zusätzlich zu 40 mg/d Atorvastatin eine Senkung des LDL-Cholesterins von mehr als 50 % bewirkte.<sup>13</sup> Ferner zeigen Subgruppenanalysen der ODYSSEY-Studien, dass der Behandlungseffekt von Alirocumab völlig unabhängig von der Höhe der Statindosis ist.

Aufgrund der nur geringen zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung von weniger als 6 %, die durch eine Erhöhung auf die maximal verträgliche Statindosis von 80 mg/d Atorvastatin und 40 mg/d Rosuvastatin erfolgt, kann aus wissenschaftlicher Sicht eine Dosis von 40 mg/d Atorvastatin oder 20 mg/d Rosuvastatin an dieser Stelle mit der maximal zulässigen Statindosis gleichgesetzt werden. Darüber hinaus ist zu konstatieren, dass diese geringe zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung durch das Ausreizen der maximal zulässigen Statindosis auch mit einem deutlichen Anstieg des Risikos von Nebenwirkungen einhergeht.

Unabhängig davon ist anzumerken, dass das ODYSSEY-Studienprogramm von der EMA ohne Einschränkungen für die Zulassung und die Definition des Anwendungsgebietes herangezogen wurde.<sup>30</sup> Basierend auf unter anderem diesen Studiendaten wurde Alirocumab von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA am 24. Juli 2015 und von der europäischen Behörde EMA am 23. September 2015 zugelassen.

### **2.3. Vergleichstherapie**

Für die Fragestellung A definiert der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte, medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Der pharmazeutische Unternehmer dokumentiert den Zusatznutzen von Alirocumab mit mehreren randomisierten Studien (ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY OPTIONS I und ODYSSEY OPTIONS II), darunter die randomisierte ODYSSEY COMBO II-Studie zum Vergleich von Alirocumab mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Atorvastatin.<sup>11</sup> Die ODYSSEY COMBO II-Studie zeigte, dass Alirocumab in Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und inadäquat eingestelltem LDL-Cholesterin eine signifikant größere Senkung des LDL-Cholesterins als Ezetimib bewirkt.

Das IQWiG merkt an, dass bei den Patienten im Placebo-Arm eine Optimierung der Therapie nach Studieneinschluss hätte erfolgen müssen. Diese Einschätzung ist jedoch nicht korrekt,

da aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine solche Forderung gar nicht hervorgeht. Die Behandlung der Patienten im Rahmen der für die Nutzenbewertung von Alirocumab herangezogenen Studien erfolgte mit der maximal tolerierten Statindosis nach Ermessen des Prüfarztes bzw. mit einer Hochdosis-Statintherapie einer zusätzlichen optionalen und stabil gehaltenen lipidmodifizierenden Therapie bzw. der zusätzlichen Ezetimib-Therapie und der Einhaltung einer entsprechenden Diät gemäß Einschlusskriterium; damit sind alle Voraussetzungen der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt. Im Rahmen des Dossiers wurden alle Studien metaanalytisch zusammengefasst, so dass sich in diesem Datensatz Patienten mit unterschiedlichsten Therapieregimen befinden, die in der Gesamtheit die zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden.

Zusätzlich zu Statinen und Ezetimib könnten im Rahmen einer optimierten oder maximalen Lipidtherapie theoretisch noch Fibrate und Ionenaustauscherharze eingesetzt werden. Für diese beiden Therapieprinzipien liegen allerdings keine klinischen Studien vor, die nach heutigen Kriterien den klinischen Nutzen ausreichend belegen.

Fibrate sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit verbietet sich der Einsatz eines Fibrats bei Patienten mit isoliert hohem LDL-Cholesterin, der Anwendung für Alirocumab, von vornherein. Es ist folglich nicht gerechtfertigt, Fibrate obligat als Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern.

Austauscherharze werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Patienten kaum akzeptiert und daher auch kaum verschrieben. Der Forderung, Austauscherharze zum obligaten Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen, mangelt es an Bezug zur klinischen Realität. Wir können keinem pharmazeutischen Unternehmer ernsthaft zu einer Studie mit einer Vergleichstherapie raten, die von Fachleuten als historisch und obsolet angesehen wird und *de facto* bis auf wenige Ausnahmen nicht eingesetzt wird.

#### **2.4. Alirocumab als Alternative zur LDL-Apherese**

Angesichts der verfügbaren Studienergebnisse liegt es auf der Hand, dass Alirocumab für einige Patienten eine valide Alternative zur LDL-Apherese darstellt. Alirocumab senkt LDL-Cholesterin mindestens genauso wirksam, wenn nicht wirksamer, denn die mittlere, langfristige, relative Absenkung des LDL-Cholesterins unter der HELP-Apheresetherapie beträgt zum Beispiel zwischen 9 und 46 Prozent.<sup>31</sup> Die Behandlung mit Alirocumab vermeidet wahrscheinlich ähnlich wie Evolocumab die zyklischen Anstiege des LDL-Cholesterins, wie sie im Intervall zwischen zwei LDL-Apheresen auftreten.<sup>31</sup> Sie ist auch offenkundig deutlich weniger invasiv und belastend. 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 die Einleitung einer LDL-Apherese-Behandlung ohne vorherige, „grundsätzlich über zwölf Monate dokumentierte“ Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer weder für genehmigungsfähig noch für *lege artis*.



Schließlich macht die Konsistenz der Wirkung von Alirocumab auf LDL-Cholesterin in allen bisher veröffentlichten Studien einen Vergleich zwischen Alirocumab und LDL-Apherese genauso überflüssig wie es eine randomisierte Studie zum Vergleich der Mortalitätsreduktion von zwei verschiedenen Fallschirmsystemen ist,<sup>32</sup> da die Datenlage zum klinischen Nutzen der LDL-Apherese in Anbetracht der vielen randomisierten Studien mit Alirocumab deutlich schlechter ist.

Unabhängig von dieser Einschätzung werden zeitnah die Daten aus der derzeit noch nicht beendeten ODYSSEY ESCAPE-Studie vorliegen.<sup>33</sup> Das Design der Studie ODYSSEY ESCAPE ist grundsätzlich geeignet einen patientenrelevanten Zusatznutzen gemäß der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V aufzuzeigen.

## **2.5. Bedeutung von LDL-Cholesterin als Surrogat für kardiovaskuläre Endpunkte**

Laut der Dossierbewertung zu Alirocumab vom 15. Februar 2016 wurde die Bewertung durch das IQWiG bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Hierbei wurde lediglich die Zeitspanne, mit der die Veränderung des primären Endpunkts LDL-Cholesterin gegenüber den jeweiligen Vergleichstherapien untersucht wurde, nicht aber der Endpunkt selbst als ungeeignet angesehen. Aus der Nutzenbewertung könnte damit geschlossen werden, dass LDL-Cholesterin einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Damit erkennt das IQWiG zutreffend – wie in der Nutzenbewertung von Lomitapid gemäß §35a SGB V vom 10. September 2015 und in der Nutzenbewertung von Evolocumab gemäß §35a SGB V vom 12. Dezember 2015 – die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin nunmehr an.<sup>34</sup> Wie in unserer Stellungnahme vom 6. Oktober 2015 zur Nutzenbewertung von Lomitapid gemäß §35a SGB V vom 10. September 2015 dargelegt wurde, begäbe sich das IQWiG auch mit allgemeinen Einwendungen gegen die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin in Widerspruch zum breiten internationalen Konsens von Experten, Fachgesellschaften und Behörden. Denn an der unmittelbaren, kausalen Beziehung zwischen der Konzentration des LDL-Cholesterins und dem künftigen Eintritt schwerer, auch letaler kardiovaskulärer Ereignisse bestehen keine begründbaren Zweifel.

Die nachfolgenden Ausführungen wurden bereits in unseren Stellungnahmen vom 6. Oktober 2015 und 5. Januar 2016 ausgeführt:

Die Amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) sowie dessen Center for Food Safety and Applied Nutrition sehen das LDL-Cholesterin als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse an (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079524.htm>).<sup>35,36</sup>

Die den Standards des Institute of Medicine<sup>37</sup> folgende nordamerikanische „Leitlinie zur Absenkung kardiovaskulären Risikos durch Behandlung des Cholesterins“<sup>27</sup> folgert hierzu: „*These studies (...) establish a central, causal role of atherogenic cholesterol-containing lipoprotein particles, particularly LDL, in the genesis of coronary heart disease and atherosclerotic cardiovascular disease*“.

Die ursächliche Verbindung von LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen wird gestützt durch die kohärenten Befunde aus den folgenden unabhängigen Forschungsbereichen:

- 1) die Gesamtheit der experimentellen Untersuchungen zur molekularen und zellulären Pathogenese der Atherosklerose seit Rudolph Virchow im 19. Jahrhundert;<sup>38</sup>
- 2) die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien;<sup>39-41</sup>
- 3) die multipel nachgewiesenen Beziehungen zwischen monogenen (familiäre Hypercholesterinämie),<sup>42-45</sup> und polygenen (polygene Hypercholesterinämie)<sup>46,47</sup> Effektoren des LDL-Cholesterins und künftigen kardiovaskulären Ereignissen;
- 4) die Ergebnisse von Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine);<sup>48,49</sup>
- 5) und die Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen durch Maßnahmen, die nicht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beruhen.<sup>40,50</sup>

Einen überzeugenden Beweis für die ursächliche Rolle der LDL bei der Entstehung von Atherosklerose liefert die familiäre Hypercholesterinämie, eine angeborene Störung im Stoffwechsel der LDL. Bei den Betroffenen ist, zumeist aufgrund von Defekten des LDL-Rezeptors, der Abbau der LDL gestört und das LDL-Cholesterin ist von Kindheit an deutlich erhöht. Es entwickelt sich auch dann frühzeitig eine Atherosklerose, wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen.<sup>42-45</sup> Bei unbehandelten Patienten mit homozygoter Ausprägung der familiären Hypercholesterinämie treten die ersten kardiovaskulären Ereignisse in der ersten oder zweiten Lebensdekade auf; Todesfälle in der frühen Kindheit wurden ebenfalls berichtet. Patienten mit besonders schweren Defekten des LDL-Rezeptors überleben unbehandelt selten das zweite Lebensjahrzehnt.<sup>44,51-54</sup>

Aktuelle Studien zu polygenen Effektoren des LDL-Cholesterins bestätigen dessen ursächlichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen auch für niedrigere Konzentrationen des LDL-Cholesterins; sie bedienen sich der Strategie der Mendelschen Randomisierung.<sup>55,56</sup> Genetische Varianten, die die Konzentration des LDL-Cholesterins beeinflussen, korrelieren in erwartetem Ausmaß direkt mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>46,47,57,58</sup> Genetisch bedingt niedriges LDL-Cholesterin (als Folge von Mutationen des Enzyms Proprotein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Serin Protease) ist andererseits mit einer im Vergleich zur der allgemeinen Bevölkerung deutlich niedrigeren Ereignisrate assoziiert.<sup>59</sup>

In Interventionsstudien geht die Senkung des LDL-Cholesterins mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern mit einer verminderten Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse einher.<sup>19,20,48,60</sup> Die Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CCT) Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass die Absenkung des LDL-C um 1.0 mmol/L (etwa 39 mg/dL) zu einer Absenkung klinischer Endpunkte wie Gesamtmortalität (um 12 Prozent), Koronarmortalität (um 19 Prozent) und nicht-tödliche Herzinfarkte (um 22 Prozent) führt.<sup>48</sup> Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Höhe des Ausgangscholesterins und der absoluten Absenkung des LDL-Cholesterins durch Aktivierung des LDL-Rezeptors mit der absoluten Zahl reduzierter kardiovaskulärer Ereignisse. Daher profitieren insbesondere Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie von einer LDL-Cholesterin-Senkung. Die klinischen Effekte der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Aktivierung des LDL-Rezeptors ohne Statine sind mit den Effekten der Statintherapie konsistent.<sup>40,50,61</sup> Eine aktuelle Meta-Analyse auf der Grundlage von 40.000 individuellen Datensätzen von Boekholdt et al.<sup>62</sup> ergänzt diese Befunde um die wichtige Beobachtung, dass die Korrelation zwischen Absenkung des LDL-Cholesterins und Risiko auch für Konzentrationen deutlich unter 70 mg/dl, dem derzeit akzeptierten niedrigsten Therapieziel, valide ist.

Die vor einem Jahrzehnt vom IQWiG formulierte Aussage „Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren.“<sup>34</sup> ist damit als wissenschaftlich überholt zu betrachten.<sup>19</sup>

Gegen die Annahme einer kausalen Rolle der LDL wird mitunter eingewendet, dass mit Hemmstoffen des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) in Endpunktstudien bislang keine Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse erzielt wurde, obwohl sie das LDL-Cholesterin absenkten. So wurde die Entwicklung von Torcetrapib im Jahr 2006 eingestellt, nachdem in der Phase-3-Studie ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events) Torcetrapib einen signifikanten Anstieg sowohl der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität verursachte (offensichtlicher ein *off target effect* aufgrund einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems).<sup>63</sup> Die Endpunktstudie Dal-OUTCOMES (600 mg Dalcetrapib versus Placebo bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom) wurde im Mai 2012 ebenfalls vorzeitig beendet,<sup>64</sup> weil keine Aussicht mehr bestand, das Studienziel bis zum planmäßigen Ende der Studie zu erreichen. Eine Endpunktstudie mit Evacetrapib<sup>65</sup> wurde inzwischen ebenfalls beendet (<https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936130>), da offenbar keine Aussicht bestand, eine Endpunktreduktion nachzuweisen. Die Studie REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects Anacetrapib through Lipid modification) mit Anacetrapib wird aktuell jedoch noch weitergeführt (<http://www.ctsu.ox.ac.uk/reveal/>).

Diese Befunde aus den Studien mit CETP-Inhibitoren sind jedoch aus wissenschaftlicher Sicht keineswegs überraschend. Denn wir und andere haben bereits früh aufgrund epidemiologischer Forschung grundsätzliche Zweifel an der CETP-Hemmung als therapeutische Strategie angemeldet.<sup>66-69</sup>

CETP hat die Aufgabe, Cholesterinester von HDL auf LDL (und VLDL) zu übertragen. Im Gegenzug erfolgt ein Transfer von Triglyceriden von LDL (und VLDL) auf HDL. Die Hemmung des Transfers der Cholesterinester lässt HDL-Cholesterin ansteigen und erst sekundär LDL-Cholesterin absinken. Das Gesamtcholesterin, und damit die Cholesterinbilanz des Körpers, wird jedoch kaum verändert; es kommt lediglich zu einer Verschiebung von Cholesterin aus den LDL in die HDL, die entgegen früherer, weit verbreiteter Annahmen vor allem bei Hochrisikopatienten keine protektive Wirkung besitzen.<sup>70-72</sup> Insofern bestehen prinzipielle Unterschiede zwischen der Wirkmechanismen der CETP-Hemmung und der Wirkweise von Statinen und der PCSK9-Hemmung, die beide eine negative Cholesterinbilanz des Organismus herbeiführen.

Der Wirkmechanismus der PCSK9-Inhibitoren ist die Steigerung des durch den LDL-Rezeptor vermittelten Abbaus von Apolipoprotein B-haltigen Lipoproteinen (in erster Linie LDL) aus dem Plasma. Der entscheidende Schritt dieses Mechanismus, die gesteigerte Expression der LDL-Rezeptoren an der Zellmembran der Hepatozyten, ist identisch mit der Cholesterin-senkenden Wirkweise der Statine. Für die statinvermittelte Steigerung der LDL-Rezeptor-Expression mit nachfolgender *clearance* von Apolipoprotein B ist die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zweifelsfrei bewiesen.

## 2.6. Fazit

Angesichts der obigen Ausführungen schließen wir uns der Nutzenbewertung von Alirocumab durch das IQWiG nicht an. Eine klinische Wirkung von PCSK9-Antikörpern auf

kardiovaskuläre Endpunkte ist aufgrund der effizienten und nachhaltigen Senkung des LDL-Cholesterins sehr wahrscheinlich. *Post hoc*-Auswertungen der OSLER-Studien (Evolocumab) und der ODYSSEY LONG TERM-Studie (Alirocumab) untermauern diese Annahme, da in diesen Studien die Behandlung mit entweder Evolocumab oder Alirocumab in Kombination mit einer Standardtherapie die kardiovaskuläre Mortalität (gegenüber der Standardtherapie) weiter absenkte.

Wir halten es daher für ethisch nicht vertretbar, Patienten mit allerhöchstem LDL-bezogenem, kardiovaskulärem Risiko bis zur Verfügbarkeit der Ergebnisse der ODYSSEY Outcomes-Studie eine Behandlung mit Alirocumab vorzuenthalten. Allerdings schlagen wir aufgrund der hohen Kosten der Behandlung und der noch laufenden Endpunktstudien vor, Alirocumab vorläufig nur bei selektionierten Patienten mit besonders hohem Risiko einzusetzen. Im Folgenden unterbreiten wir einen konservativen, vorläufigen Vorschlag für die Anwendung von Alirocumab.

## **2.7. Expertenvorschlag für die Anwendung von Alirocumab bis zum Vorliegen der randomisierten, kontrollierten Langzeitinterventionsstudie ODYSSEY LONG TERM**

Vor der Anwendung von PCSK9-Inhibitoren müssen nach unserer Ansicht zunächst alle Lebensstilmaßnahmen ausgeschöpft werden. Weiterhin müssen aus unserer Sicht Statine in der maximal vertragenen Dosierung gegeben worden sein; die Einnahmetreue muss sichergestellt sein. Die Ermittlung der maximal verträglichen Dosierung von Statinen erfordert Zeit und ein strukturiertes Vorgehen wie von Laufs und Kollegen dargestellt wurde.<sup>73</sup> Weiterhin sollte mit Ezetimib und in Einzelfällen zusätzlich auch mit Anionenaustauschern kombiniert worden sein. Das LDL-Cholesterin sollte unter der so etablierten Erhaltungstherapie deutlich und reproduzierbar über dem individuell zu erreichenden Therapieziel liegen (zum Beispiel 130 mg/dl bei Ziel 70 mg/dl, 160 mg/dl bei Ziel 100 mg/dl). Weil die Bestimmung des LDL-Cholesterins analytischer und prä-analytischer Variabilität unterliegt, sollte sie wenigstens einmal wiederholt worden sein.

Bei Patienten mit **familiärer Hypercholesterinämie** (definiert von Klose und Kollegen<sup>45</sup> ohne kardiovaskuläres Ereignis ist das Therapieziel ein LDL-Cholesterin von 100 mg/dl. PCSK9-Anikörper sollten nach unserer aktuellen Expertenmeinung bei einem LDL-Cholesterin von 160 mg/dl und höher in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten/innen in der „**Sekundärprävention**“ (zum Beispiel manifeste KHK) schlagen wir eine Behandlung vor, wenn das LDL-Cholesterin unter dokumentierter, **maximal tolerierter konventioneller lipidsenkender Pharmakotherapie 130 mg/dl und mehr beträgt und mindestens zwei der folgenden Bedingungen** vorliegen:

- familiäre Hypercholesterinämie,<sup>45</sup>
- früherer Herzinfarkt, klinische Progression einer Koronarkrankheit, Atherosklerose weiterer Gefäßregionen,
- Diabetes mellitus,
- eingeschränkte Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>),
- Herzinsuffizienz vor allem ischämischer Ursache in den Stadien NYHA III und NYHA IV.

Dieser Vorschlag wird untermauert durch eine Auswertung der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)-Studie. Tabelle 2 zeigt anhand der LURIC-Daten, dass das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Todesfälle bei **Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung** von prognostisch relevanten Komorbiditäten abhängt. Es entspricht dem Risiko altersentsprechender Personen ohne angiographisch nachweisbare koronare Stenosen; wenn solche Komorbiditäten fehlen, nimmt aber parallel zu deren Anzahl zu.

**Tabelle 2:** Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei 2 272 klinisch stabilen Teilnehmern der LURIC-Studie ohne und mit angiografisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit.

<b>Gesamtmortalität</b>			
	<b>N</b>	<b>N (%)</b>	<b>HR (95 % KI)</b>
Keine KHK	732	121 (16.5)	1.0
KHK + 0	331	50 (14.6)	0,884 (0,64-1.23)
KHK + 1	626	184 (29.4)	1.89 (1.51-2,38)
KHK + 2	400	189 (47.2)	3.52 (2.80-4.20)
KHK + 3	150	94 (62.7)	5.49 (4.19-7.20)
KHK + 4	33	27 (81.8)	9.98 (6.57-15.17)
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>			
	<b>N</b>	<b>N (%)</b>	<b>HR (95 % KI)</b>
Keine KHK	732	69 (9.4)	1.0
KHK + 0	330	25 (7,3)	0.77 (0.49-1.29)
KHK + 1	622	116 (18.6)	2.09 (1.55-2.82)
KHK + 2	398	129 (32.4)	4.17 (3.11-5.58)
KHK + 3	146	63 (41.1)	6.07 (4,298.58)
KHK + 4	31	21 (67,7)	13.47 (8.25-21.99)

Die **Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)-Studie** ist eine laufende prospektive Studie mit mehr als 3300 Personen kaukasischer Abstammung, bei denen die Herz-Kreislauf- und metabolischen Phänotypen unter Verwendung standardisierter klinischer und biochemischer Kriterien dokumentiert wurden.<sup>74</sup> In die Studie wurden zwischen 1997 und 2001 am Herzzentrum Ludwigshafen Patienten aufgenommen, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden etwa 10 Jahre nachbeobachtet. In diese Auswertung wurden 2 272 klinisch stabile Patienten ohne (n = 732) und mit angiografisch nachgewiesener koronare Herzkrankheit (n = 1 540) eingeschlossen. Für alle Teilnehmer waren Informationen zum Vitalstatus verfügbar. Der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität schloss ein: plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt mit letalem Ausgang, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Tod im Zusammenhang mit Revaskularisierung, Schlaganfall mit Todesfolge, andere Todesfälle aufgrund einer koronaren Herzerkrankung. Für 13 verstorbene Studienteilnehmer war die Todesursache nicht bekannt, sie wurden aus der Analyse der kardiovaskulären Mortalität ausgeschlossen. Eine koronare Herzkrankheit wurde diagnostiziert, wenn wenigstens eine Stenose mit einer Lumeneinengung von 20 Prozent und mehr vorlag.

KHK+0: keine, KHK+1 bis KHK+4: eine bis vier der folgenden Komorbiditäten: familiäre Hypercholesterinämie, früherer Herzinfarkt, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>), Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und NYHA IV.

Dieser vorläufige, konservative Allokations- und Stratifizierungsansatz ist klinisch **einfach anwendbar**; er ist als grobe Richtschnur zu verstehen und in der Praxis im Rahmen der Zulassung des jeweiligen PCSK9-Antikörpers den klinischen Umständen anzupassen.

Bei Anwendung der von uns vorgeschlagenen Kriterien kommen für die Einleitung einer Behandlung 0,7 Prozent aller Koronarkranken für die Gabe von Alirocumab zusätzlich zu konventionellen Lipidsenkern in Frage (Tabelle 3). Unter der Annahme einer Prävalenzrate von 6 Millionen Koronarpatienten<sup>75</sup> wären dies in Deutschland 42.000 Patienten. Eine Neubewertung dieses Vorschlags sollte spätestens im Kontext der für 2017 erwarteten Resultate der ODYSSEY Outcomes-Studie erfolgen; möglicherweise ist eine Neubewertung aber auch bereits bei Vorliegen der im Rahmen der FOURIER-Studie zu Evolocumab bereits für Mitte 2016 erwarteten Ergebnisse notwendig.

**Tabelle 3:** Verteilung von LDL-Cholesterin (in %) bei 1 540 klinisch stabilen Patienten der LURIC-Studie mit koronarer Herzkrankheit und unterschiedlichen Komorbiditäten.

LDL-C (mg/dl)	< 70	70-100	100-130	>130
LDL-C (mmol/l)	<1,81	1,81-2,59	2,59-3,37	>3,37
Keine KHK				
KHK + 0	10,2	9,1	2,3	0,5
KHK + 1	21,7	15,2	3,7	1,2
KHK + 2	13,9	8,6	1,9	0,5
KHK + 3	5,2	2,8	1,0	0,2
KHK + 4	1,5	0,3	0,1	0,0

Die Einträge sind jeweils prozentuale Anteile am gesamten Kollektiv. Bei der Aufnahme in die Studie wurde LDL-Cholesterin mittels  $\beta$ -Quantifizierung gemessen. Bei Patienten, die bereits Statine einnahmen, wurde das LDL-Cholesterin vor Behandlung unter Berücksichtigung des jeweiligen Statins und seiner Dosierung geschätzt.<sup>76</sup> Alle so erhaltenen LDL-Cholesterin-Konzentrationen wurden um 50 Prozent vermindert, um den Effekt der konventionellen Lipidtherapie zu simulieren. Grau unterlegt: Anteile von Patienten mit zwei und mehr Komorbiditäten (familiäre Hypercholesterinämie, früherer Herzinfarkt, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und NYHA IV), bei denen nach Ausschöpfung der konventionellen Lipidtherapie ein LDL-Cholesterin von mehr als 130 mg/dl zu erwarten ist.

Auch den Beginn einer **LDL-Apherese** halten wir medizinisch und aufgrund des Wortlauts der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Stand vom 16. Mai 2015 nur noch dann für gerechtfertigt, wenn zuvor wenigstens zwölf Monate lang mit Diät, oralen Lipidsenkern und Antikörpern gegen PCSK9 behandelt wurde:

*„LDL-Apheresen ... können nur durchgeführt werden bei Patienten mit ... schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“*

Eine gut begründbare Ausnahme ist die homozygote familiäre Hypercholesterinämie, bei der

die LDL-Apherese begonnen werden kann, ohne dass zuvor andere Behandlungen versucht wurden („Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015).

## Literaturverzeichnis

1. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - full report. *J Clin Lipidol* 2015;9:129-69.
2. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9:S1-S122 e1.
3. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
4. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2015.
5. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014;114:1022-36.
6. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
7. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28:281-9.
8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
9. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169:906-15 e13.
10. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:121.
11. Cannon CP, Cariou B, Blom D, 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. *Eur Heart J* 2015;36:1186-94.
12. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554-61.
13. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3140-8.
14. Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016;244:138-46.
15. Ginsberg HN, Rader D, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *American Heart Association* 2014.



- Abstract: [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469616.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469616.pdf)
16. Roth E, Rader D, Moriarty PM, et al. Phase 3 randomized trial evaluating alirocumab every four weeks dosing as add-on to statin or as monotherapy: ODYSSEY CHOICE I. International Symposium on Atherosclerosis 2015. Abstract: <http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=258312&congressId=8753>
  17. Stroes E, Guyton JR, Farnier M, et al. Alirocumab in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. International Symposium on Atherosclerosis 2015. Abstract: <http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=259147&congressId=8753>
  18. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
  19. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393-404.
  20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
  21. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, 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;168:682-9.
  22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CfMPfHU. Assessment report: Praluent. International non-proprietary name: Alirocumab. EMA/CHMP/392430/2015, London, 23 July 2015.
  23. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Praluent (Alirocumab). EMA/504805/2015, London 2015.
  24. European Medicines Agency (EMA). Guideline on lipid lowering agents. EMA/CPMP/3020/2003, London, 18 November 2010.
  25. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 19 December 2013 2013.
  26. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;115:1212-21.
  27. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
  28. Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids Health Dis* 2011;10:38.
  29. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
  30. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment Report Praluent. EMA/CHMP/392430/2015, London 2015; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003882/WC500194524.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf)

31. Medical Advisory Secretariat. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2007;7:1-101.
32. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-61.
33. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak S, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. *J Clin Lipidol* 2016; im Druck. DOI: 101016/j.jacl.2016.02.003
34. Anonymus. Benefit evaluation of statins with special consideration of atorvastatin. Version 1.0 as released by 15 August 2005. *Institute for Quality Assurance and Cost-Effectiveness in Healthcare*. <http://www.iqwig.de>
35. Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM. Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. *Nutr Rev* 2008;66:76-81.
36. Mitka M. Amid lingering questions, FDA reprieves LDL cholesterol-lowering medication. *JAMA* 2009;301:813-5.
37. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical practice guidelines we can trust*. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (Hrsg.), Washington, DC, National Academies Press 2011.
38. Virchow R. Der atheromatöse Prozess der Arterien. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1856;52:825-7.
39. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
40. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ* 1994;308:367-73.
41. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
42. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
43. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a.
44. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
45. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:523-9.
46. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-80.
47. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072-82.

48. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
49. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, 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;385:1397-405.
50. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
51. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1438-43.
52. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, 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. *J Pediatr* 2011;158:167.
53. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-7.
54. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2012;379:1330.
55. Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32:1-22.
56. Little J, Khoury MJ. Mendelian randomisation: a new spin or real progress? *Lancet* 2003;362:930-1.
57. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.
58. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1552-61.
59. 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;354:1264-72.
60. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
61. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323:946-55.
62. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
63. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.

64. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99.
65. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:2099-109.
66. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P, et al. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2010;121:366-74.
67. Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BH, et al. An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3382-8.
68. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Steffensen R, Nordestgaard BG. Common cholesteryl ester transfer protein mutations, decreased HDL cholesterol, and possible decreased risk of ischemic heart disease: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2000;102:2197-203.
69. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, et al. Association of circulating cholesteryl ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community. *Circulation* 2009;120:2414-20.
70. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010;121:110-22.
71. Besler C, Heinrich K, Rohrer L, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 2011;121:2693-708.
72. Silbernagel G, Schottker B, Appelbaum S, et al. High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2013;34:3563-71.
73. Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, Marz W. Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:748-55.
74. Winkelmann BR, Marz W, Boehm BO, et al. Rationale and design of the LURIC study--a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001;2:S1-73.
75. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:650-5.
76. Walma EP, Wiersma TJ. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts Wet* 2006;49:202-4.