



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

DDG
Deutsche Diabetes Gesellschaft



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.

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

Projektnummer IQWiG A15-38
IQWiG Bericht Nr. 345 vom 11. Dezember 2015
Vorgangsnummer 2015-09-15-D-181

Inhaltsangabe

- 1 *Einleitung*
- 2 *Stand des Wissens*
- 3 *Dossier und Bewertung von Evolocumab bei 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*

Autoren

1 *Einleitung*

Ziel der medikamentösen Lipid-senkenden Therapie ist die Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere des Herzinfarktes und des fatalen Ereignisses aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Dyslipidämie stellt einen der wesentlichen Risikofaktoren dar, der kausal zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse beeinflusst [1, 2]. Die Senkung der LDL-Cholesterin (LDL-C) Konzentration geht unmittelbar mit einer Senkung der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit sowie einer reduzierten Ereignisrate von Herzinfarkten einher [3].

Die Inhibierung des Enzymes PCSK9 stellt einen innovativen, neuen Ansatz dar, um die LDL-C Konzentration zu senken. Der Wirkmechanismus ist bekannt [4, 5]. Durch die Inhibition des PCSK-9 Substrats wird eine Steigerung der Expression von LDL-Rezeptoren auf der Leberzelle ermöglicht. Dies hat die direkte Folge, dass ein vermehrter Export von Lipoproteinen (vor allem LDL-C) aus dem Blut in die Leber erfolgt. Auch Statine senken die LDL-C Serumkonzentration durch Hochregulation

des LDL-Rezeptors an der Leberzelle und vermehrte Aufnahme von LDL-C aus dem Blut; dieser Mechanismus der LDL-Senkung durch Statine ist sicher und wirksam.

Nachdem im Jahre 2002 erstmals der molekulare Mechanismus dieses Wirkprinzips entschlüsselt und PCSK-9 als Therapieziel wahrgenommen worden ist [6], steht nun dank der Entwicklung der PCSK-9 Antikörper eine neue und innovative Therapieoption zur zuverlässigen Senkung von LDL-C zur Verfügung. Die derzeitigen Vertreter dieser Therapiekategorie sind Evolocumab („*first in class*“, Amgen) und Alirocumab (Sanofi), weitere Peptid (Bococizumab; Pfizer) und nicht Peptid-basierte (ALN-PCSSc; Alynlam) PCSK-9 Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung.

2 Stand des Wissens

Die Zulassung für Evolocumab ist in Deutschland für Erwachsene erfolgt 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 Statin-Dosis 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 zusätzlich zur diätetischen Therapie 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 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 Therapie.**

Statine können somit nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden, da Evolocumab erst im Anschluss einer maximal tolerierbaren Statindosis zugelassen ist.

Zusammenfassend halten wir aus ärztlicher und wissenschaftlicher Sicht fest, dass als derzeit einzig überzeugende medikamentöse Vergleichstherapie - aufgrund wissenschaftlichen Daten und ärztlichen Erfahrung - ein Cholesterinresorptions-Hemmer (z.B. Ezetimib) herangezogen werden kann.

Auch das pharmazeutische Unternehmen Amgen wählt in Bezug auf *Anwendungsgebiet A* als zweckmäßige Vergleichstherapie Ezetimib aus. Dies wird dadurch begründet, dass solche zweckmäßigen Vergleichstherapien zu bevorzugen seien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt sei. Amgen verweist auf den Beschluss vom 17. Dezember 2009 sowie vom 20. Mai 2010 zur Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie. Zu den Anionenaustauschern bzw. Fibraten ist bisher kein Beschluss durch den G-BA hinsichtlich des patientenrelevanten Nutzens bekannt.

Anwendungsgebiet B bezieht sich auf Hypercholesterinämie- PatientInnen, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen. Für diese PatientInnen wählt aus o.g. Gründen das pharmazeutische Unternehmen Amgen ebenso Ezetimib als Vergleichstherapie aus.

Anwendungsgebiet C bezieht sich auf PatientInnen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Für diese Indikation definiert Amgen die Vergleichstherapie als individualisierte lipidsenkende Standardtherapie unter maximal verfügbarer medikamentöser und diätetischer lipidsenkender Therapie.

Bezüglich der Behandlungsrealität stellt sich insbesondere zu Anwendungsgebiet A und B die Situation etwas komplexer dar. Die Definition der „Statinintoleranz“ wird kontrovers diskutiert. Somit bleibt eine Unschärfe, inwieweit eine Statinintoleranz vorliegt und welche PatientInnen davon betroffen sind. Aus klinischer Sicht ist die unter einer maximal tolerierte Statin Medikation erreichbare LDL-C Senkung entscheidend. Zur Ermittlung der maximal tolerierten Dosis, insbesondere bei Vorliegen von Statin-assoziierten Muskelschmerzen, ist ein sorgfältiger Prozess notwendig [7]. Die Definition der maximal tolerierbaren Statindosis obliegt einer sorgfältigen fachärztlichen Überprüfung.

3.2. Studien

Die frühe Nutzenbewertung von Evolocumab beruht vornehmlich auf den Ergebnissen von drei randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT), welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie untersuchen. Diese drei aufgeführten Studien sind LAPLACE-2[8], RUTHERFORD-2[9] und DESCARTES [10]. Gegenstand der Nutzenbewertung stellen die Daten zu Evolocumab in der zugelassenen Dosierung von 140 mg alle 2 Wochen dar.

Neben den hier genannten Studien wurde 2015 eine zusammengefasste Analyse von mehreren Phase 2 und Phase 3 Studien von Evolocumab publiziert [11]. 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.

Diese Daten werden durch die Publikationen zu Alirocumab gestützt, die bezüglich LDL-C Senkung und Langzeitergebnisse ähnliche Ergebnisse beschreiben [12]. Eine Meta-Analyse von Studien an 10.159 PatientInnen bestätigt die konsistente LDL-C Senkung [13].

Basierend auf dem bekannten Wirkmechanismus und den analogen Daten liegt die Annahme eines Klasseneffektes nahe.

Die Ergebnisse einer prospektiven Langzeitstudie mit >27.000 PatientInnen sollen den Nutzen von Evolocumab als Zusatzmedikation bei Statinbehandlung und LDL-C >70 mg/dl weiter untersuchen. Die Ergebnisse der *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk* (FOURIER) Studie (NCT01764633) werden vermutlich für 2017 erwartet.

3.3. Endpunkte

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

- (a) Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn;
- (b) Welcher Prozentsatz der Zielpopulation erreicht den LDL-C-Zielwert <70 mg/dl bei sehr hohem bzw. <100 mg/dl bei hohem kardiovaskulärem Risiko.

3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung und Prozent der Zielwerterreichung

Ziel der Therapie mit Evolocumab ist eine ausgeprägte Senkung des LDL-C Zielwertes mit einem hohen Prozentsatz unter den jeweiligen Grenzwert von 70 oder 100 mg/dl. Zusammenfassend stellte sich in der LAPLACE-2-Studie unter Evolocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statin-Dosis eine statistisch signifikant höhere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im direkten Vergleich zu Ezetimib dar [8]. 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.

LDL-C wird in vielen Studien als Surrogatendpunkt genutzt und im gegenwärtigen ärztlichen Handeln als intermediäres Therapieziel angesehen.

3.3.2. Subgruppen

Die Behandlungseffekte von Evolocumab sind über alle Subgruppen beobachtet ähnlich und nicht signifikant unterschiedlich. Ein Hinweis auf Interaktionen wurde nicht gesehen. Somit erscheint die Therapie für die breite Patientenpopulation geeignet.

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 Placebo-Niveau über 52 Wochen (DESCARTES)[10] und auch bei den heterozygot familiär Erkrankten (RUTHERFORD-2) [9].

Die vorliegenden Studienergebnisse mit dem PCSK9 Inhibitor Alirocumab unterstützen die vorliegenden Daten zur Sicherheit von Evolocumab [12].

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 rückt die Therapiedauer in den Fokus der Betrachtung. Da Evolocumab für den Einsatz in der Dauertherapie einer chronischen Erkrankung vorgesehen sei, erachtet das IQWiG für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr als notwendig. Da diese Therapiedauer in den vorliegenden Studien nicht erreicht sei, wird eine weitere inhaltliche Diskussion nicht geführt und ein Zusatznutzen von Evolocumab bei allen drei formulierten Fragestellungen verneint. Die fehlende weitergehende inhaltliche Abwägung irritiert.

Das Institut schreibt in seinem *Methodenpapier 4.2* (Seite 52): *„Bezüglich des Auswahlkriteriums „Mindeststudiendauer“ orientiert sich das Institut primär an Standards bzgl. des Nachweises der Wirksamkeit. Für die Arzneimittelbewertung wird insbesondere auf Angaben in den entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden zurückgegriffen“* [14]. Die angesprochene und zum Zeitpunkt der Studieninitiierung gültige Richtlinie der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) (Leitlinie *„Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of lipid disorders“*) fordert eine minimale Studiendauer von 3 Monaten[15]. Spezifisch heißt es im Abschnitt *„Demonstration of lipid-modifying effects as monotherapy“*: *„... Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response...“* Die vorliegenden Studien mit Evolocumab entsprechen dieser Vorgabe. Zudem ist der Wirkmechanismus der PCSK-9 Inhibitoren bekannt. Zudem weist insbesondere die DESCARTES Studie eine Therapiedauer von 52 Wochen auf [10]. Konsistente und stabile LDL-C Senkungen wurden in allen Studien zu PCSK9-Inhibitoren nach zwei bis vier Wochen erreicht. Entsprechend wurde das Medikament von der EMA und der FDA zur Therapie zugelassen.

Neben dem formalen oben aufgeführten Aspekt ist eine inhaltliche Argumentation von großer Bedeutung. Es ist unstrittig, dass die neuen PCSK-9 Inhibitoren wie Evolocumab das LDL-Cholesterin im Serum nach wenigen Tagen um 50-60% senken und dass die LDL-Senkung dauerhaft anhält. Es handelt sich um einen Klasseneffekt, der nach aktueller Studienlage unabhängig von der Begleittherapie eintritt. Dieser liegt in dem Wirkmechanismus der PCSK-9 Inhibitoren begründet und ist durch die publizierte Studienevidenz mit Laufzeiten >1 Jahr bestätigt. Hier sind insbesondere zu erwähnen OSLER (NEJM 2015)[11], ODYSSEY LONGTERM (NEJM 2015)[12] und DESCARTES (NEJM 2014) [10]. Daher ist die primäre Argumentation des IQWiG neben der formalen Herausforderung auch inhaltlich nicht direkt nachvollziehbar.

Im Zusammenhang mit der Methodenkritik an der jetzigen frühen Nutzenbewertung sei auch auf die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zum Methodenpapier 4.1 des IQWiG aus dem Jahr 2013 (http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf) sowie auf die Stellungnahme der AWMF zum Verfahren der Frühen Nutzenbewertung vom 10.02.2015 hingewiesen.

Im Rahmen der Bewertung der derzeitigen Studienlage und des Zusatznutzens sollten folgende Fragestellungen diskutiert und bewertet werden:

- a) Stellenwert von LDL-C als Therapieziel;
- b) Verträglichkeit und Sicherheit einer Evolocumab-basierten PCSK9-Hemmung;
- c) die Reduktion klinischer Ereignisse durch PCSK-9 Hemmung mit Evolocumab.

Ad a) Kann LDL-Cholesterin als Therapieziel gewertet werden?

Wie in der Einleitung dargelegt, besteht eine unumstrittene Assoziation zwischen LDL-C Konzentration und zukünftigen, inzidenten kardiovaskulären Ereignissen. Eine Vielzahl epidemiologischer Populationsstudien hat diesen Zusammenhang eindeutig belegt [1, 2]. Unterstützt wird die kausale Bedeutung des LDL-C für das Auftreten zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse durch die Beobachtung, dass genetische Variationen, welche die Ausprägung der Serumkonzentration zu einem gewissen Prozentsatz beeinflussen, direkt mit der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind [16, 17]. Diese Beobachtung trifft insbesondere auf die genetischen Mutationen zu, welche für die Ausprägung der seltenen familiären monogenetischen Hypercholesterinämie verantwortlich sind. Die Mutation selbst ist mit stark erhöhten LDL-C Konzentrationen wie auch mit dem zukünftigen Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [18].

Eine Beeinflussung des LDL-C Spiegels mittels Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine) führt zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität [19]. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wird ebenso durch LDL-C senkende Maßnahmen erreicht, die nicht auf einer Statintherapie beruhen [20]. Jedoch existieren auch gegenteilige Studien, die trotz LDL-C senkender Interventionen z.B. mit dem Cholesterinester-Transportprotein Inhibitor Torcetrapib (ILLUMINATE Studie, 25% LDL-Senkung) [21] oder mit einer Kombination aus Niacin und Laropirant (HPS2-THRIVE Studie, 16 % LDL-Senkung) [22] keine Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse erzielen.

Ad b) Wie verträglich sind PCSK-9 Inhibitoren

Die Verträglichkeit von Evolocumab steht aufgrund der teilweise sehr starken Senkung des LDL-Cholesterins besonders im Zentrum der Beobachtungen. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien nicht übermäßig registriert und unterschieden sich insgesamt statistisch nicht von der Placebogruppe. Seltene Ereignisse des neurologisch-kognitiven Formenkreises wurden in einzelnen Studien beobachtet, allerdings wurden in den bisherigen Evolocumab-Studien keine spezifischen kognitiven Tests durchgeführt. Die kognitive Funktion steht aktuell unter besonderer Beobachtung. Die großen sog. Outcome-Studien müssen für eine endgültige Bewertung abgewartet werden. Die entscheidenden Informationen bezüglich Sicherheit können nur nach einer angemessenen längeren Beobachtungsphase erhalten werden. Dies ist insofern von Relevanz, als aufgrund der LDL-senkenden Potenz die Evolocumab Behandlung bei einzelnen PatientInnen zu sehr niedrigen LDL-Serumkonzentrationen führen kann. Nach den bisher zur Verfügung stehenden Informationen gibt es kein spezifisches Sicherheitssignal in dieser Patientengruppe, die LDL-C Werte unter 25 mg/dl aufweist. Substudien haben insbesondere keinen negativen Effekt auf Hormonsynthese oder kognitive Fähigkeiten aufgezeigt. Selbstverständlich liegen diesbezüglich nur Aussagen für einen begrenzten Beobachtungszeitraum vor, auch hier sind die Sicherheitsdaten der großen Studien (**FOURIER**)[23] für eine klinische Beurteilung notwendig.

Von Interesse ist jedoch, dass die Mutationsträger, welche mit einer nahezu vollständigen Ausschaltung des PCSK-9 Gens und somit lebenslangen LDL-C Werten unter 20 mg/dl einhergehen, keine neurologischen oder kognitiven Auffälligkeiten aufweisen.

Ad c) Ist Evolocumab mit verringertem kardiovaskulärem Risiko und Mortalität assoziiert?

Der IQWiG Bericht diskutiert die mit der zusätzlichen Gabe von Evolocumab einhergehende Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse nicht [11].

In dieser zusammengefassten Analyse von 12 Phase II oder Phase III Studien (OSLER 1 und OSLER 2 Studien) geht die zusätzlich zur Standardtherapie verabreichte Gabe von Evolocumab (2:1 Randomisierung auf 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen oder 420 mg Evolocumab s.c. einmal pro Monat) mit einer Absenkung des LDL-Cholesterins um 61% von im Mittel 120 mg/dl auf 48 mg/dl einher. Nach einem Jahr traten kardiovaskuläre Ereignisse in 2,18% in der Standardtherapie-Gruppe im Vergleich zu 0,95% in der Evolocumab-Gruppe auf (Hazard Ratio 0,47, Konfidenzintervall (Vertrauensbereich) 0,28 - 0,78). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 11 Monate. Im Rahmen einer prä-spezifizierten exploratorischen Analyse wurden kardiovaskuläre Ereignisse adjudiziert.

3.6. Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse einen deutlichen, über die existierenden Medikamente hinaus bestehenden Nutzen von Evolocumab für das Ausmaß der LDL-Cholesterin 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.

Inwieweit zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bzw. die Mortalität reduziert werden, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht endgültig beurteilt werden. Es bestehen erste Hinweise, dass die zusätzliche Gabe von Evolocumab inzidente kardiovaskuläre Ereignisse verringert. Um diese Fragestellung jedoch verlässlich beantworten zu können, müssen die derzeit noch nicht abgeschlossenen prospektiven Endpunktstudien abgewartet werden.

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 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-Cholesterins, welches zu einer frühen Manifestation atherosklerotischer Erkrankungen führt [18]. Diese PatientInnen müssen häufig einer Lipoproteinapharese zugeführt werden. Weiterhin besteht - analog zu der Patientenauswahl für eine Lipoprotein-Apherese – ein akuter Bedarf für selektionierte PatientInnen, die trotz einer maximal verträglichen Lipid-senkenden 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 Statin-Dosis trotz sorgfältiger ärztlicher Bemühungen durch Statin-assoziierte 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. Auch hier steht dann nur noch das belastende extrakorporale Verfahren der Lipoproteinapharese zur Verfügung.

Evolocumab bietet somit eine neue und sichere Alternative zur Senkung des LDL-Cholesterins jenseits der gegenwärtigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Vermutlich wird dieses Therapieprinzip auch zu einer Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität führen. Derzeit bietet Evolocumab eine Option, PatientInnen in den therapeutisch notwendigen LDL-C -Bereich zu führen, bei denen dies bisher aufgrund extrem hoher LDL-C Werte medikamentös nicht möglich war.

Da Ergebnisse der großen Endpunktstudien bisher nicht vorliegen, diese jedoch innerhalb der nächsten 12 – 15 Monate zu erwarten sind, empfehlen wir den Einsatz von Evolocumab nur für die genannten hochselektionierten PatientInnen. Wir schlagen weiterhin vor, die endgültige Beurteilung der von der EMA zugelassenen breiten Indikation zum Zeitpunkt des Vorliegens der FOURIER Ergebnisse vorzunehmen und das Verfahren zu diesem Zeitpunkt wieder aufzunehmen.

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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773199>
- 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
- 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
- 4 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
- 5 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
- 6 Abifadel, M., et al., *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. Nat Genet, 2003. **34**(2): p. 154-6. DOI 10.1038/ng1161
- 7 Laufs, U., et al., *Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(44): p. 748-55. DOI 10.3238/arztebl.2015.0748
- 8 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
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 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
- 13 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
- 14 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Allgemeine Methoden; Version 4.2*. 2015. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf

- 15 European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders*. 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136391.pdf
- 16 Nordestgaard, B.G. and A. Tybjaerg-Hansen, *Genetic determinants of LDL, lipoprotein(a), triglyceride-rich lipoproteins and HDL: concordance and discordance with cardiovascular disease risk*. *Curr Opin Lipidol*, 2011. **22**(2): p. 113-22. DOI 10.1097/MOL.0b013e32834477d2
- 17 Cohen, J.C., et al., *Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(12): p. 1264-72. DOI 10.1056/NEJMoa054013
- 18 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
- 19 Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. *Lancet*, 2010. **376**(9753): p. 1670-81. DOI 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- 20 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
- 21 Barter, P.J., et al., *Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(21): p. 2109-22. DOI 10.1056/NEJMoa0706628
- 22 Group, H.T.C., et al., *Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(3): p. 203-12. DOI 10.1056/NEJMoa1300955
- 23 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633>. 2015.

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von
Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (**AWMF**)

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

Prof. Stefan Blankenberg (Hamburg)
Prof. Bernd Nowak (Frankfurt)
Prof. Ulrich Laufs (Homburg/Saar)
Prof. Tim Friede (Göttingen)
Prof. Wolfram Zimmermann (Göttingen)

Deutsche Diabetes Gesellschaft (**DDG**)

Prof. Baptist Gallwitz (Tübingen)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen

(Lipid-Liga) e. V. (**DGFF**)

Prof. Peter Grützmaker (Frankfurt)
Prof. Hans-Ulrich Klör (Giessen)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**)

Prof. Tilmann Sauerbruch (Bonn)