



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

Datum	1.3.2016
Stellungnahme zu	Evolocumab AMGEN/AMNOG/2016-02-09_AM-RL-III_SN_Evolocumab
Stellungnahme von	Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen: Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. Professor Dr. Norbert Weiss, Dresden (Geschäftsführer DGa)

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen und Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg (Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen)

Professor Dr. Prof. Norbert Weiß, Dresden (Deutsche Gesellschaft für Angiologie)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf der Basis von seinerzeit 9 Hauptstudien mit etwa 7400 Patienten einschließlich Patienten mit heterozygoter familiärer Erkrankung, in denen „eine erhebliche Senkung von LDL-Cholesterin im Blut (um etwa 60% bis 70% mehr als bei Placebo und um etwa 40% mehr als bei Ezetimib)“ festgestellt wurde, und auf der Basis von 2 Hauptstudien bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (15%ige bis 32%ige Blutfettsenkung) erfolgte die Zulassung von Evolocumab 2015 durch die European Medicines Agency (1).</p> <p>In unserer Stellungnahme - Evolocumab - 2015-09-15-D-181 vom 28.12. 2015 zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V begründeten wir das Therapieprinzip der PCSK9-Inhibition für besondere Patientengruppen aufgrund sonst nicht erreichbarer aber erforderlicher LDL-Cholesterinsenkungen. Dies sollten möglichst in Registern geführte Hochrisiko-Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder vergleichbar ausgeprägter behandlungsbedürftiger Hypercholesterinämie sein, deren LDL-Cholesterin im Plasma durch konventionelle maximal tolerierte lipidsenkende Therapie oder bei</p>	

Stellungnehmer: Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen und Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg (Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen)

Professor Dr. Prof. Norbert Weiß, Dresden (Deutsche Gesellschaft für Angiologie)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dokumentiert objektiverer Statintoleranz nicht ausreichend gesenkt werden kann. Sie sind den aktuellen Leitlinien entsprechend durch ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko gekennzeichnet und zu therapieren.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiss Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab enthält als <i>Ausnahme</i></p> <p><i>Patienten mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</i></p> <p>Die Diagnose homozygote Familiäre Hypercholesterinämie basiert in der Patientenversorgung und in wissenschaftlichen Studien auf klinischen Kriterien und/oder der Anwendung von anerkannten Algorithmen (2,3).</p>	

Stellungnehmer:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiss Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Patienten mit nach klinischen Kriterien familiärer homozygoter Hypercholesterinämie.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>....Ausnahme von Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.</i></p> <p>Die Diagnose heterozygot familiäre Hypercholesterinämie basiert in</p>	

Stellungnehmer:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiss Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patientenversorgung und in wissenschaftlichen Studien auf klinischen Kriterien und unter Anwendung von anerkannten Algorithmen (2,3).</p> <p>Die maximale Wirkung lipidsenkender Therapie ist klinisch bereits nach einer Anwendung von zwei bis höchstens fünf Wochen erkennbar (4). Zur klinischen Diagnose einer Statinintoleranz gehört eine zeitliche Assoziation der Beschwerden mit der Statin-Einnahme und als bestätigend gilt das Auftreten der Beschwerden bei Reexposition nach Einnahmepause (5). Ein in wissenschaftlichen Studien benutztes Kriterium ist die Reexposition mit mindestens zwei unterschiedlichen Statinen.</p> <p>Unter diesen Kriterien ist eine Statin-Unverträglichkeit in maximal 3 Monaten objektivierbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>---von Patienten mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hy-</p>	

Stellungnehmer:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiss Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	percholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann...	
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>...nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)...</i></p> <p>Auf der Basis genetischer Befunde und klinischer Daten nimmt der Behandlungsnutzen lipidwirksamer Therapie mit dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zu (6, 7,8). Kriterien für eine Progredienz vaskulärer Erkrankungen gehören zur den vom GBA festgelegten Bedingungen für die Durchführung einer Lipidapherese bei Lp(a)- Erhöhung (9). Sie ist keine Bedingung für die Indikationsstellung der LDL- Apherese.</p>	

Stellungnehmer:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiss Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>... Patienten mit gesicherter heterozygoter Manifestation und vaskulärer Erkrankung</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>...sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (zum Beispiel Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III oder NYHA IV) in Frage.</i></p> <p>Weitere Risikofaktoren sind als Hinweise auf ein globales kardiovaskuläres Risiko in Evidenz-basierten Leitlinien ein Kriterium für die Intensität lipidsenkender Maßnahmen in der Primärprävention. Sie haben diese Bedeutung weder in der Sekundärprävention noch</p>	

Stellungnehmer:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiss Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Familiärer Hypercholesterinämie. Für den Stellenwert der Lipidsenkung bei Herzinsuffizienz existiert keine therapeutische Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>...sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (zum Beispiel Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) oder Herzinsuffizienz NYHA III oder NYHA IV in Frage.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das Arzneimittel darf nur von Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.</i></p> <p>Solange eine Familiäre Hypercholesterinämie asymptomatisch geblieben ist, kann der Kontakt mit den angeführten Arztgruppen aus-</p>	

Stellungnehmer:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiss Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geblieben sein. Dies ist eine mögliche Erklärung für Unterdiagnostik und Unterbehandlung der Störung, der mit dem Erwerb der Bezeichnung Lipidologe entgegengewirkt wird. Peripher-arterielle, aortale und zerebrovaskuläre Krankheitsmanifestationen behandeln Angiologen, zerebrovaskuläre Krankheitsmanifestationen behandelt initial vor allem der Neurologe. Da diese Manifestation atherosklerotischer Gefäßerkrankungen als KHE-Äquivalente gewertet werden, ist eine Behandlung der Ursachen auch den medizinischen Fachdisziplinen zu übertragen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Arzneimittel darf nur von Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen, Angiologen und Neurologen, sowie an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte oder für Diagnostik und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen qualifizierten Ärzten verordnet werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Email Kontakte:

Professor Dr. F. Ulrich Beil	beil@uke.de
Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold	ioanna.berthold@uni-koeln.de
Professor Dr. Arnold von Eckardstein	arnold.voneckardstein@usz.ch
Professor Dr. Gerald Klose	klose.bremen@t-online.de
Dr. Christel König	christel.koenig@klinikum-bremen-ldw.de
Privatdozent Dr. Britta Otte	britta.otte@ukmuenster.de
Prof. Dr. Klaus Parhofer	Klaus.Parhofer@med.uni-muenchen.de
Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen	elisabeth.steinhagen-thiessen@gmx.de
Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach	armin.steinmetz@stiftshospital-andernach.de
Dr. Anja Vogt, München	Anja.Vogt@med.uni-muenchen.de
Professor Dr. Oliver Weingärtner	weingaertner.oliver@klinikum-oldenburg.de
Professor Dr. Norbert Weiss, Dresden	Norbert.Weiss@uniklinikum-dresden.de
Professor Dr. Eberhard Windler	Prof.Windler@t-online.de

Wir bitten um Anhörung

Literaturverzeichnis

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Summary for the public/human/003766/WC500191401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003766/WC500191401.pdf)
2. 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 Dec; 34(45):3478-90a
3. Klose G, Laufs U, März W, Windler E Familiäre Hypercholesterinämie, Entwicklungen in Diagnostik und Behandlung. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Aug 4;111(31-32):523-9
4. Kakara M, Nomura H, Fukae M et al., Population pharmacodynamic analysis of LDL-cholesterol lowering effects by statins and co-medications based on electronic medical records. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Oct;78(4):824-35.
5. Laufs U, Scharnagl H, Halle M et al., Behandlungsoptionen bei Statin-assoziierten Muskelbeschwerden. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(44): 748-55.
6. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008 Nov 11;337:a2423
7. Brown MS, Goldstein JL, *Biomedicine.* Lowering LDL-not only how low, but how long? *Science.* 2006 Mar 24;311(5768):1721-3
8. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease, *N Engl J Med* 2006; 354:1264-1272
9. <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-724/2008-06-19-Abschluss-Apherese.pdf>