

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Wirkstoff Evinacumab (D-1027 + D-1028)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. Mai 2024

von 11:00 Uhr bis 12:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ultragenyx Germany GmbH (Ultragenyx)**:

Herr Benkenstein

Herr Schirk

Frau Frick

Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH (Amgen)**:

Frau Dr. Zielinski

Frau Stein

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Chiesi GmbH (Chiesi)**:

Herr Dr. Eisen

Frau Dr. Mandler

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi)**:

Frau Dr. Philipp

Frau Dr. Claes

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Frau Dr. Einhart

Angemeldete Teilnehmende für die **D-A-CH Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (D-A-CH Gesellschaft)**:

Herr Prof. Dr. Klose

Herr Dr Prof. März

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM)**:

Herr Prof. Dr. Parhofer

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN)**:

Frau. Dr. Taylan

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen - DGFF (Lipid-Liga) e. V. (DGFF Lipid Liga)**:

Frau Dr. Vogt

Frau Dr. Otte

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie herzlich zu unserer Anhörung heute Morgen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute nicht anwesend. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel.

Unsere heutige Anhörung ist formal eine Doppelanhörung. Sie bezieht sich auf den Wirkstoff Evinacumab. Hierbei handelt es sich zum einen um die Markteinführung von Evinacumab für Jugendliche ab zwölf Jahren und Erwachsene mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und zum anderen um ein neues Anwendungsgebiet des Wirkstoffes für Kinder und Jugendliche von fünf bis zwölf Jahren.

Die Anhörung heute bezieht sich auf die Nutzenbewertung des IQWiG vom 8. April 2024. In schriftlicher Form haben zunächst der pharmazeutische Unternehmer Ultragenyx Germany und dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Stellung genommen. Zudem gibt es eine gemeinsame Stellungnahme klinischer Experten der Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der inneren Medizin, der ASIM, von Herrn Professor März von CaRe High, von D-A-CH, Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der DGE, von der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen in der DGFF, Lipid-Liga, von der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, der GPN, und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der DGfN. Darüber hinaus haben Amgen, Chiesi und Daiichi sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie schriftliche Stellungnahmen eingereicht.

Wie Sie wissen, führen wir bei diesen Anhörungen immer Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, die Anwesenheit der Teilnehmer formal festzustellen. – Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Benkenstein, Herr Schirk, Frau Frick und Herr Schulze zugeschaltet. Von der AkdÄ sind Herr Professor Rascher und Frau Dr. Einhart zugeschaltet. Von der D-A-CH Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten Herr Professor Dr. Parhofer, Herr Professor Klose, Frau Dr. Taylan und Herr Professor März zugeschaltet sein. – Herr Professor März fehlt offenbar noch.

Von der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, der DGFF, sind Frau Dr. Vogt und Frau Dr. Otte zugeschaltet, von Amgen Frau Dr. Zielinski und Frau Stein, von Chiesi Herr Dr. Eisen und Frau Dr. Mendler, von Daiichi Frau Dr. Philipp und Frau Dr. Claes sowie vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und vom vfa Herr Bussilliat. Seien Sie alle herzlich willkommen!

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen?

(Herr Schulze [Ultragenyx]: Herr Vorsitzender, das würde ich gerne machen!)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön. – Das ist Herr Benkenstein, nicht?

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Nein, mein Name ist Schulze. Ich bin Geschäftsführer bei der Firma Ultragenyx.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Entschuldigung. – Herr Schulze. Sie haben das Wort.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, ich möchte Ihnen ganz kurz unser Team vorstellen, das für Ultragenyx an der Anhörung teilnimmt. Das ist zum einen Frau Dr. Frick von der SKC Beratungsgesellschaft. Zum

anderen sitzen neben mir Herr Dr. Schirk, Medizinischer Leiter der Firma Ultragenyx, und Herr Dr. Benkenstein, Senior Medical Manager ebenfalls von Ultragenyx.

Eingangs würde gerne noch auf einige Punkte eingehen, die in der vorläufigen Nutzenbewertung unserer Ansicht nach noch nicht ganz eindeutig geklärt wurden. Das Evinacumab ist zugelassen zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, der schwersten Form erblich bedingter Cholesterinerhöhung, und zwar zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Therapien. Für diese besonders schwer betroffenen Patienten sind die bisherigen therapeutischen Optionen nicht ausreichend. Diesen Patienten ermöglicht Evinacumab eine schnelle und anhaltende Senkung des LDL-Cholesterins um 50 Prozent über das mit bisherigen Therapieoptionen mögliche Maß hinaus.

Die randomisierte Zulassungsstudie hat nachgewiesen, dass die maximale Senkung des LDL-Cholesterins bereits nach acht Wochen erreicht wird. Da das LDL-Cholesterin ursächlich für die bei der HoFH schon im frühen Kindesalter einsetzende Arteriosklerose und deren Folgeschäden ist, ist die effektive Senkung des LDL-Cholesterins das primäre Ziel der Behandlung der HoFH. Mit dessen Senkung geht also eine Senkung des kardiovaskulären Risikos einher, und eine ganz neue Publikation bestätigt diesen Effekt für Evinacumab.

Die Zielpopulation für Evinacumab sind ausschließlich Patienten, bei denen die medikamentösen lipidsenkenden Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft sind, also Patienten, die trotz Vorbehandlung mit Statinen in der höchstverträglichen Dosierung, mit Ezetimib und Evolocumab ihre LDL-Zielwerte verfehlen. Diese Zielpopulation ist auch im neuesten Consensus Statement der European Artherosclerosis Society, der EAS, genau so beschrieben.

Ich möchte deswegen an dieser Stelle ganz kurz beschreiben, was hier lege artis ist. Eine lipidsenkende Therapie ist bei der HoFH sofort nach der Diagnose einzuleiten, und dazu gehören Statine, Ezetimib und, falls das nicht ausreicht, ein Behandlungsversuch mit Evolocumab von acht Wochen Dauer. Das Ansprechen auf Evolocumab hängt von der genetischen Prädisposition der Patienten ab, was die Notwendigkeit einer patientenindividuellen Behandlung unterstreicht. Wird der LDL-Zielwert durch PCSK9-Inhibition verfehlt, empfiehlt die EAS Evinacumab oder Lomitapid, und ich halte es für durchaus bemerkenswert, dass eine so neue Substanz hier bereits an prominenter Stelle erwähnt wird. Das deutet darauf hin, dass Evinacumab von Experten als bedeutende Innovation eingeschätzt wird. Da von den beiden genannten Optionen in Deutschland nur Evinacumab zur Verfügung steht, stellt Evinacumab die einzige Möglichkeit zur leitliniengerechten Behandlung dar.

Um Missverständnissen vorzubeugen, betone ich, dass die Lipoprotein-Apherese und Evolocumab keine austauschbaren Alternativen darstellen, sondern bei diesen sehr schwer behandelbaren Patienten in aller Regel kombiniert werden. Die extrem hohen LDL-Cholesterinwerte bei der HoFH zwingen die Behandler dazu, alle Möglichkeiten zur Senkung des LDL-Cholesterins auszuschöpfen. Die Behandlungsrealität zeigt, dass die in Deutschland flächendeckend verfügbare Lipoprotein-Apherese bei fast allen Patienten zur Anwendung kommt.

Eine wöchentliche Lipoprotein-Apherese kann bei der HoFH als Mindestmaß angesehen werden, ist aber meist immer noch nicht ausreichend, um das LDL-Cholesterin ausreichend zu senken und das kardiovaskuläre Risiko einzudämmen. Viele Patienten nehmen daher sogar zweimal pro Woche Lipoprotein-Apherese in Anspruch, was aufgrund des invasiven und zeitraubenden Charakters dieser Behandlung für Betroffene eine große Belastung und starke Einschränkung ihrer Lebensqualität darstellt.

Veröffentlichte Daten zeigen, dass in Deutschland jeder zweite Jugendliche mit HoFH zweimal wöchentlich Apherese in Anspruch nimmt. Bei vielen weiteren Patienten wäre eine häufigere Lipoprotein-Apherese als einmal wöchentlich angezeigt; doch ist dies oftmals aufgrund des damit verbundenen Zeitaufwands von vier Stunden pro Sitzung zuzüglich An- und Abreise beispielsweise für berufstätige Patienten oder aber berufstätige Eltern von Patienten gar nicht

möglich. Das gilt natürlich insbesondere für kleine Kinder, die nicht alleine die Behandlungszentren aufsuchen können, sodass die ganze Familie stark belastet wird.

Die Zulassungsstudie hat nachgewiesen, dass Evinacumab bei vielen Patienten die LDL-Cholesterin-Werte unter das Niveau absenken kann, das eine Lipoprotein-Apherese erforderte. Sowohl die Langzeitbehandlung in der Open-Label-Extension-Studie als auch Erfahrungen aus der deutschen Behandlungsrealität bestätigen, dass durch Evinacumab einigen Patienten eine seltenere Inanspruchnahme der Lipoprotein-Apherese ermöglicht wird und einige Patienten sogar ganz darauf verzichten können, was einen in hohem Maße patientenrelevanten Nutzen darstellt. Davon profitieren sowohl erwachsene als auch pädiatrische Patienten. Dieser hohe Nutzen von Evinacumab wird auch nicht durch unerwünschte Ereignisse geschmälert, da das Sicherheitsprofil von Evinacumab sehr gut ist. Das ist auch nicht verwunderlich, da die Inhibition des Angiopoietin-Like-3-Proteins als Wirkprinzip von Evinacumab eine natürlich vorkommende Mutation nachahmt, die ihren Trägern eine niedrige kardiovaskuläre Morbidität und hohe Lebenserwartung beschert.

Unserer Ansicht nach stellt Evinacumab für die Behandlung der HoFH einen großen Fortschritt dar, da sein innovativer Wirkmechanismus das volle Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung auch bei fehlender Funktion des LDL-Rezeptors ermöglicht, und die praktischen Erfahrungen bestätigen dies vollumfänglich. Ich hoffe, dass diese auch Gegenstand unserer heutigen Diskussion sein werden. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Schulze, für diese Ausführungen. Ich möchte fürs Protokoll zunächst feststellen, dass Herr Professor März seit 11:09 Uhr ebenfalls an dieser Anhörung teilnimmt.

Ich habe an die Kliniker zunächst eine erste Frage. In der Studie ELIPSE wurden 98,5 Prozent der Jugendlichen und Erwachsenen mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie behandelt, wiesen allerdings dennoch sehr hohe Lipidwerte auf. Entspricht dies aus Ihrer Sicht dem Versorgungsalltag, und wäre es hier medizinisch angezeigt gewesen, diesen Patientinnen und Patienten eine weitere lipidsenkende Therapie wie Evolocumab oder LDL-Apherese anzubieten? – Wer könnte zu dieser meiner ersten Frage an die Kliniker Stellung nehmen? – Bitte schön, Frau Dr. Taylan.

**Frau Dr. Taylan (GPN):** Tatsächlich entspricht das genau unseren Beobachtungen. Dazu haben wir mit den Kollegen der Apherese-Zentren in Deutschland vor einigen Jahren alle Kinder ausgewertet, die an der Lipoprotein-Apherese sind, und haben festgestellt, dass von 24 erhobenen Patienten lediglich 11 mit der maximalen Therapie – das bedeutet zweimal in der Woche Lipoprotein-Apherese plus alle möglichen medikamentösen Maßnahmen – die damals noch höheren empfohlenen Zielwerte von 135 mg/dl erreicht haben. Somit kann ich das, was gesagt wird, aus der Praxis tatsächlich bestätigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzend dazu Herr Professor Klose, ebenfalls von der Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. – Herr Klose, bitte.

**Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH Gesellschaft):** Ich freue mich, dass ich hier mit dazu beitragen darf, diesen Wirkstoff jetzt den einzelnen Betroffenen zur Verfügung zu stellen. Die Kernfrage für die heutige Sitzung ist die Eignung der Nutzenbewertungskriterien, die das IQWiG hat. Hierzu liegt die schriftliche Stellungnahme von den acht Fachgesellschaften vor, die angesprochen sind.

Auf Ihre jetzige konkrete Frage, Herr Zahn, ist zu antworten, dass die Prognose von Betroffenen von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vom Ausmaß der LDL-Senkung abhängig ist. Je besser die LDL-Senkung gelingt, desto besser ist die Prognose, was die Mortalität dieser Betroffenen betrifft. Also, es ist gar keine Frage, dass jede Möglichkeit gesucht werden und angewandt werden muss, um die Betroffenen in einen therapeutischen Bereich zu bringen, innerhalb dessen sie eine günstige Prognose haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor März, bitte.

**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH Gesellschaft):** Ich will zu Ihrer Frage noch ganz konkret Folgendes ergänzen: Es ist auch biochemisch bzw. metabolisch völlig plausibel, dass man gerade bei der homozygoten Hypercholesterinämie ein paar limitierte therapeutische Erfolge mit konventionellen Lipidsenkern hat; denn deren Wirkung beruht ja zumeist auf funktionsfähigen LDL-Rezeptoren. Bei einer heterozygoten FH wirken also monoklonale Antikörper gegen PCSK9, Statine und Ezetimib allesamt mehr oder weniger – das ist vom individuellen Fall und von der Mutation abhängig – auf das LDL-Cholesterin.

Wenn Sie aber keinerlei LDL-Rezeptoren haben, wenn also dieser Weg im Grunde verstopft ist, dann müssen Sie einen Wirkmechanismus einsetzen, der unabhängig von der Funktion von LDL-Rezeptoren ist. Es ist also völlig plausibel, auch aufgrund der Genetik und der klinischen Situation, dass man mit konventionellen Lipidsenkern – wohlgemerkt bei der homozygoten FH – nicht richtig weiterkommt. Es gibt auch gute Studien, die zeigen, dass PCSK9-Hemmer bei homozygoter FH sehr limitiert wirken, also bei Weitem nicht so gut wie bei heterozygoter FH, bei einigen Patienten praktisch nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Weiter geht es mit Frau Dr. Otte. – Frau Dr. Otte, bitte.

**Frau Dr. Otte (DGFF Lipid Liga):** Ich habe aktuell aus der Kinderklinik eine 18-jährige Patientin übernommen. Wir haben wirklich auch die Bempedoinsäure dazugenommen, was ja insbesondere bei LDL-Ausgangswerten von 600 mg/dl nur einen schwachen Effekt hat, und sind mit aller medikamentösen Therapie bestenfalls auf 300, 250 mg/dl LDL-Cholesterin gekommen. Die Lipoprotein-Apherese halte ich eben auch für sehr wichtig, aber diese junge Patientin hat sie erstens vom Kreislauf her nicht vertragen und ist zweitens in einer Ausbildung, wobei ein- oder gar zweimal wöchentlicher Ausfall das Leben dieser Menschen und die Chance, zu einer gescheiterten Ausbildung zu kommen, sehr beeinträchtigt.

Insofern freue ich mich sehr, dass wir Evinacumab jetzt zur Verfügung hatten und immerhin beim ersten Mal LDL-Cholesterin-Werte von 135 mg/dl und jetzt sogar einmal 75 mg/dl erreichen konnten. Wenn man bedenkt, dass diese jungen Gefäße ja auch sehr empfindlich sind, hoffen wir, dass wir sie wirklich vor jeglicher kardiovaskulären Erkrankung bewahren können. – Dies nur mal so als klinischer, praktischer Beitrag.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Parhofer, bitte.

(Frau Dr. Vogt [DGFF Lipid Liga]: Wir sind an einem PC! Ich bitte um Entschuldigung!)

– Okay: Frau Dr. Vogt.

**Frau Dr. Vogt (DGFF Lipid Liga):** Ich wollte das auch nur ganz kurz bestätigen. Es ist genau unser Problem, dass wir bei der homozygoten FH mit allen uns bisher zur Verfügung stehenden Maßnahmen eben nicht die Zielwerte erreichen können. Insofern entsprechen die Daten, die in der Studie genannt sind, auch unserer klinischen Realität.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Jetzt bekommt Herr Professor Rascher das Wort. – Bitte schön, Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Aus der Sicht der AkdÄ ist diese Substanz potenziell oder theoretisch natürlich sehr gut.

Die Studienlage aus der ELIPSE-Studie ist aber sehr problematisch. Wir haben gerade gehört, dass alle diese Patienten schon in der Jugend schwer betroffen sind. In dieser Studie sind die Verum-Patienten im Mittel 44 Jahre, die Placebo-Patienten, also die Kontrollpatienten, 37 Jahre im Mittel. Die Hälfte hat keine KHK. Das sind doch die falschen Patienten, die in der Studie waren, die Sie jetzt eben beschrieben haben; denn nur die Hälfte hat eine manifeste KHK. Somit haben wir in der Studie nicht das Klientel, das wir mit dieser neuen, theoretisch sehr guten Substanz behandeln müssen und behandeln wollen.

Zudem ist im Modul 4 A auf Seite 25 beschrieben, Evinacumab sei die einzig verfügbare medizinische Therapie, die die Lipid-Apherese reduzieren könne. Diese Daten habe ich in der Studie leider nicht gesehen. Sie gibt es vielleicht; aber sie hätte man in einem sauberen Design jetzt darstellen können. Aber das fehlt.

Und die LDL-Senkung ist ja nicht das Einzige; es wird ja leider auch das HDL gesenkt. Aber dazu kann wahrscheinlich Frau Dr. Einhart von der AkdÄ noch zusätzlich etwas sagen.

(Frau Dr. Einhart [AkdÄ]: Darf ich noch ergänzen?)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Sie können gerne ergänzen, Frau Dr. Einhart.

**Frau Dr. Einhart (AkdÄ):** Wie wir in unserer Stellungnahme beschrieben haben, ist das Studiendesign insofern problematisch, als dass eben nicht die Lipid-Apherese mit beispielsweise einem PCSK9-Hemmer verglichen wird, aber auch nicht die Add-on-Therapie konsequent verglichen wird, weil die Patienten in der Studie eben nur zu einem Drittel die Lipid-Apherese bekommen. Das steht im Gegensatz zu dem, was jetzt eigentlich von allen gesagt worden ist, dass absoluter Standard in Deutschland bei diesen Patienten die mindestens einmal wöchentliche, eher sogar die zweimal wöchentliche Lipid-Apherese ist. Insofern ist natürlich nur ein Drittel der Patienten mit Lipid-Apherese sehr eingeschränkt vergleichbar mit der tatsächlichen Versorgungssituation in Deutschland.

Die klinischen Charakteristika, die Herr Professor Rascher beschrieben hat, also ein medianes Alter von über 40, eine Therapie von im Schnitt unter zehn Jahren, das heißt ein Therapiebeginn erst mit über 30 Jahren, und trotzdem bei der Hälfte der Patienten keine klinische Symptomatik, korrelieren auch ein Stück weit mit den beschriebenen Mutationen.

Zu Folgendem kann vielleicht auch noch etwas Genaueres von der Industrie gesagt werden: Es fällt auf, dass doch immerhin bei der Hälfte noch eine Restaktivität des LDL-Rezeptors vorhanden ist und dass die Grenze für die Null-Null-Mutation anders gesetzt worden ist als im EAS-Statement, sodass die Genetik mit der Klinik zu korrelieren scheint, die für diese Patientengruppe eben nicht typisch ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, dazu hat sich auch noch Herr Professor März gemeldet. Er bekommt das Wort, bevor ich es Herrn Schulze vom pU erteile. – Bitte schön, Herr März.

**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH Gesellschaft):** Ich wollte eigentlich dem Herrn Kollegen Rascher nur folgende Frage stellen: Wollen Sie denn bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wirklich und allen Ernstes warten, bis eine Manifestation der koronaren Herzkrankheit auftritt? Für mich scheint das nicht im Interesse des Patienten zu sein, gerade wenn man weiß, dass je nach Versorgungslage das erste Ereignis in einem Drittel der Fälle das tödliche ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielleicht, Herr Rascher, bevor Sie natürlich das Recht zur Gegenrede haben, noch Herr Klose dazu. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH Gesellschaft):** Herrn Professor Rascher folge ich natürlich. Der klinische Phänotyp einer homozygoten Merkmalsform der familiären Hypercholesterinämie ist in der Tat sehr variabel. Ziel in der Studie war aber, bei genetisch gesicherter homozygoter Merkmalsform der familiären Hypercholesterinämie überhaupt die Wirkungsmöglichkeit dieses neuen Wirkstoffs zu zeigen. Das ist ja keine Outcome-Studie, die praktisch die klinischen Erfolge zeigen sollte oder konnte, sondern in dieser Studie ging es relevant darum, zu zeigen, ob der Wirkstoff Evinacumab zusätzlich zu den lipidsenkenden Maßnahmen, die in den Studien angewandt wurden, noch eine weitere Senkung ermöglicht, und diese Senkung war ja sehr erheblich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Rascher, ich will Ihnen noch einmal Gelegenheit zur Gegenrede geben.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich bin natürlich dafür und habe auch zum Ausdruck gebracht, dass diese Substanz ein hohes Potenzial hat. Nur vom Studiendesign her ist das meiner Ansicht nach für die Core-Patienten, die wir haben und die schon in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe manifest werden, nicht ausreichend, um da diese Schlussfolgerungen zu ziehen, die man theoretisch ziehen kann. Wir hätten gerne Daten gehabt, dass die Lipid-Apherese reduziert werden kann. Das ist doch gefordert, und es ist ja auch immer wieder gesagt worden, dass diese Substanz das kann. Wahrscheinlich kann sie das auch; aber es ist nicht so gezeigt worden, dass sie das kann.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Jetzt hat vom pharmazeutischen Unternehmer Herr Schulze das Wort. – Bitte schön, Herr Schulze.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Ein paar Worte zum Studiendesign: Bei der ELIPSE-Zulassungsstudie haben wir es mit einem Klientel zu tun, das bereits jahrelang unter maximaler lipidsenkender Therapie war und trotzdem die LDL-Zielwerte verfehlt hat. Darin liegt der ungedeckte medizinische Bedarf für dieses Patientenkollektiv. Wir haben natürlich auch pädiatrische Daten eingereicht. Es ist nicht so, dass wir hier nur an diesem relativ alten Patientenkollektiv eine Wirksamkeit nachweisen konnten.

Warum haben nicht alle diese Patienten Apherese bekommen? Weil die Patienten natürlich nach den maximal verfügbaren und verträglichen lipidsenkenden Therapien behandelt wurden, die im jeweiligen Land verfügbar waren, wo diese Studie durchgeführt wurde, und die Lipid-Apherese ist nicht in allen Ländern Bestandteil der Regelversorgung, so wie das bei uns der Fall ist. Es ist natürlich auch klar, dass man für eine so seltene Erkrankung überhaupt nur eine internationale Studie durchführen kann.

Zur Verfügbarkeit von Daten, die die Senkung des Apheresebedarfs nachweisen, bitte ich jetzt meine Kollegin, noch kurz einige ergänzende Bemerkungen zu machen.

**Frau Frick (Ultragenyx):** Ich möchte kurz zum Potenzial von Evinacumab Stellung nehmen, die Häufigkeit von Apherese zu reduzieren, weil wir dazu im Dossier durchaus Daten gezeigt haben. Wir haben im Dossier einen Endpunkt post hoc analysiert, der im Prinzip auf den Zielwerten des aktuellen Consensus Statements der EAS beruht. Darin haben wir sowohl für die Patienten ab zwölf Jahren als auch für die Patienten zwischen fünf und elf Jahren sehr gute Ergebnisse gezeigt: Es war so, dass alle Patienten zur Baseline laut EAS-Consensus-Statement apheresepflichtig gewesen wären.

Dies sage ich auch noch als Ergänzung zum Patientenkollektiv, das wir untersucht haben; denn die Patienten in der Studie waren natürlich auch, wie das in Deutschland gemacht wird, nach dem Diagnosealgorithmus anhand von genetischen Tests oder anhand der klinischen Kriterien und der Familienanamnese diagnostiziert. Das heißt, das waren eindeutig HoFH-Patienten, wie auch die exorbitant erhöhten LDL-C-Werte zur Baseline gezeigt haben.

Dementsprechend waren also zur Baseline alle Patienten laut EAS-Consensus-Statement apheresepflichtig, sprich oberhalb des Zielwertes. Mithilfe von Evinacumab konnte der Anteil der Patienten, die den Zielwert nicht erreichen, auf 79,1 Prozent gesenkt werden. Das heißt im Umkehrschluss, dass nach 24 Wochen Evinacumab-Behandlung circa 20 Prozent der Patienten keine Apherese mehr benötigen hätten.

Nun hat man, wie man das in allen klinischen Studien macht, wenn man die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels testen möchte, nicht an der Hintergrundtherapie manipuliert. Von daher war die Häufigkeit der Apherese stabil zu halten. Aber während der Langzeitstudie, der Open-Label-Extension-Studie, durfte die Apheresefrequenz verändert werden, und da haben wir eindeutig gesehen, dass bei 12 von 14 Patienten, bei denen die Apherese verändert wurde, deren Frequenz um bis zu 75 Prozent gesenkt wurde. Das heißt, es waren Fälle dabei, in denen die Patienten von einer wöchentlichen Apherese auf eine Apherese alle vier Wochen umgesetzt werden konnten, was natürlich, wie wir eingangs gehört haben, angesichts der hohen Belastung durch die Apherese ein sehr gutes Therapieergebnis darstellt.

Auch bei den pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren haben wir das gesehen. Da haben wir in Woche 24 60 Prozent der Patienten, die den von der EAS aktuell empfohlenen Zielwert von unter 115 mg/dl erreichen. Das heißt, 60 Prozent dieser Kinder waren nach 24 Wochen Evinacumab nicht mehr apheresepflichtig, und das ist eben auch ein sehr großer Erfolg. Auch hier haben wir die Reduktion der Apheresefrequenz um bis zu 75 Prozent gesehen; denn in Teil C der Studie war das möglich. Dementsprechend haben wir auch bei den Kindern die Reduktion der Apherese eindeutig nachgewiesen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich noch Herr Benkenstein gemeldet. – Bitte schön, Herr Benkenstein.

**Herr Benkenstein (Ultragenyx):** Es gibt darüber hinaus jetzt auch Langzeitdaten. Die ELIPSE-Studie wurde um weitere 24 Wochen fortgeführt. Gegenüber der ursprünglichen Baseline von ELIPSE, wo die Apherese Kriterien laut Protokoll bei 76 Prozent der Evinacumab-Patienten und 63 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe erfüllt waren, hat sich gezeigt, dass nach 48 Wochen nur noch 31,7 Prozent bzw. in der gesamten Kohorte 30,6 Prozent der Patienten die per Protokoll festgelegten Apherese Kriterien erfüllten.

Darüber hinaus gibt es noch Real-World-Langzeitdaten von Stefanutti et al., publiziert in 2022. Das waren insgesamt sieben Patienten, die mit Evinacumab behandelt wurden: Die LDL-C-Senkung bewegte sich in der gleichen Größenordnung wie in der ELIPSE-Studie. Zudem konnte beobachtet werden, dass sechs dieser sieben Patienten eine Lipoprotein-Apherese bekamen. Sie sind alle nach der Studie davon heruntergekommen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Otte, bitte.

**Frau Dr. Otte (DGFF Lipid Liga):** Ich spreche noch mal für die Lipid-Liga. Ich habe gerade noch einmal auf meinem anderen Computer nachgeguckt: Es gibt eine retrospektive Studie, die mit Beteiligung von Südafrika und England Daten von 133 homozygoten Patienten hatte. In dem Beobachtungszeitraum von 30 Jahren hatte man eine mittlere Todeszeit zum Teil nach 18 Jahren; ein Drittel der Patienten ist 31 Jahre alt geworden.

Bei seltenen Erkrankungen können wir nun nicht große Studien abwarten, bis wir zu Ergebnissen kommen, dass eben die LDL-Cholesterin-Senkung, wie wir ja auch bei den heterozygoten Patienten und ganz vielen Endpunktstudien bewiesen haben, essenziell ist, um dieses Risiko zu verhindern. Da können wir ja nicht ewig warten und Studien machen. Wir brauchen effektive Therapien, und wir brauchen auch solche effektiven Therapien, die die Menschen im normalen Leben nicht einschränken.

Wenn es hier nicht um den Preis ginge, dann würden wir ja alle „Hurra“ schreien, dass es Evinacumab gibt, genau wie bei den PCSK9-Hemmern, wodurch so viele von der Lipid-Apherese heruntergehen konnten. Einige meiner Patienten sind seitdem eben unabhängig und können ihr normales Leben leben. Ich glaube, es geht in erster Linie um den Preis; da hoffe ich, dass sich alle auf einen vernünftigen Rahmen einigen, damit wir Kliniker gerade auch diesen jungen Menschen helfen können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Klose, bitte.

**Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH Gesellschaft):** Zur Apherese will ich noch anmerken: Es gibt auch die Situation, dass man eine Apherese gar nicht beginnen muss. Ich darf von zwei Kindern berichten, die hier in Bremen seit Anfang des Jahres behandelt werden: gendiagnostisch homozygote Merkmalsform der familiären Hypercholesterinämie, ein 10-jähriger Junge und ein 12-jähriges Mädchen. Diese Kinder hatten zwischen 700 und 1.000 mg/dl LDL-Cholesterin. Zur klinischen Bedeutung vielleicht noch dieser eine Aspekt: Beide wiesen auch ganz ausgeprägte Xanthome auf. Diese Kinder haben jetzt zusätzlich zur Statintherapie und zur Ezetimibtherapie Evinacumab bekommen, einmal im Monat in der üblichen Art.

Zu unserer ganz großen Freude liegt bei beiden Kindern das LDL in der Anwendung in diesem Jahr unter 150 mg/dl. Das bedeutet zum Beispiel für den 10-jährigen Jungen, dass er nicht an

einer Apherese geführt werden muss. Hier in Bremen, wo wir zum Beispiel leider gar keine Möglichkeit haben, eine Apherese-Therapie für Kinder anzubieten, sodass der Junge dafür nach Hamburg oder nach Hannover müsste, bedeutete dies sehr viel, ebenso für seine Mutter: Sie würde ihre Anstellung verlieren, wenn sie das Kind einmal pro Woche zu dieser Therapie begleiten müsste. Diese Therapiemöglichkeit mit Evinacumab hat also eine äußerst große patientenbezogene Dimension, und wir hoffen inständigst für diese Familien, dass wir diese Therapie weiterführen können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Taylan, bitte.

**Frau Dr. Taylan (GPN):** Ich würde gerne die Worte von Frau Frick noch einmal mit Daten unterfüttern, die wir erheben konnten. Wir konnten nun seit neun Monaten sechs Patienten, die zunächst auf Lipid-Apherese zweimal pro Woche eingestellt waren, mit zusätzlicher Medikation behandeln. Alle diese Patienten habe ich auf einmal in der Woche reduziert, was natürlich einen erheblichen Zugewinn an Lebensqualität bedeutet.

Zusätzlich hier noch an Sie, Herr Professor Rascher: Tatsächlich hatten diese Patienten auch schon deutliche Auffälligkeiten der Aortenklappen aufzuweisen. Wir konnten in einem jetzt kürzlich wiederholten Stressecho zeigen, dass die kardiologischen Daten unter dieser Reduktion der sehr invasiven Therapie zumindest stabil und nicht progredient gewesen sind, und wir erzielen jetzt Werte im Bereich der Zielwerte.

Parallel zu dem von Professor Klose Gesagten: Auch wir haben zwei Kinder im Alter unter 12 Jahren, die wir seit Bestehen der Möglichkeit seit Anfang des Jahres behandelt haben. Wir konnten auch hier eine Verhinderung der bereits geplanten Apherese erreichen und fahren sie im erforderlichen Zielbereich unter 115 mg/dl.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Jetzt bekommt Frau Dr. Einhart von der AkdÄ das Wort. – Bitte schön, Frau Dr. Einhart.

**Frau Dr. Einhart (AkdÄ):** Ich weise jetzt erneut darauf hin, dass alle Fallbeispiele, die hier genannt werden, nochmals unterstreichen, wie deutlich das von der Studienpopulation in ELIPSE abweicht. Das passt angesichts dieser wirklich massiven Abweichung – wir haben hier auch 40-jährige Patienten, zur Hälfte ohne Klinik – nicht zu allen hier zitierten Fallbeispielen, und es bestehen dann eben auch Zweifel, ob die Studienergebnisse valide auf die tatsächliche Zielgruppe in der Versorgung übertragbar sind. Alle Wortbeiträge unterstreichen eigentlich noch mal diesen deutlichen Unterschied.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Dr. Preukschat:** Ich würde auch gerne noch mal etwas weiter ausführen. In unserer Dossierbewertung hatten wir im Wesentlichen drei Kritikpunkte und haben Folgendes gesagt:

Erstens. Die Studie ist zu kurz. Statt einer Studie über 24 Wochen hätten wir gerne eine, die mindestens ein Jahr dauert und die dann auch die Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte ermöglicht.

Zweitens hatten wir den Kritikpunkt, dass zu Studienbeginn die medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung in der Vorbehandlung nicht ausgeschöpft worden sind. Wir waren unsicher, ob gegebenenfalls mehr als 20 Prozent der Patienten aufgrund mangelnder Verfügbarkeit, was für uns kein adäquates Argument wäre, nicht mit Ezetimib behandelt worden waren.

An dieser Stelle möchte ich sagen: Nur diesen Kritikpunkt hat der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme ausgeräumt. Er hat dargelegt, dass es in der Mehrzahl der Patienten klinische Gründe dafür gab, dass Ezetimib nicht gegeben wurde, zum Beispiel eine postbariatrische Operation oder mangelnde Wirksamkeit und Sicherheitsbedenken, und dass lediglich bei 9 Prozent der Patienten das Ezetimib aufgrund mangelnder Verfügbarkeit nicht gegeben wurde. Das heißt, dieser Kritikpunkt fällt weg.

Es bleiben aber die zwei Kritikpunkte „zu kurze Studie“ und drittens das Allerwichtigste, was jetzt hier schon länglich diskutiert worden ist, nämlich der Aspekt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der Gemeinsame Bundesausschuss uns vorgegeben hat, nämlich Evolocumab und/oder Apherese, hier in dieser Studie nicht umgesetzt worden ist. Nur ein Drittel der Patienten wurde zu Studienbeginn mit Apherese behandelt, und ein Drittel bekam sogar weder Evolocumab noch Apherese.

Wir hätten uns eine Studie gewünscht, bei der zu Studienbeginn für alle Patienten im Komparatorarm Apherese zur Verfügung steht und dann zu Studienbeginn geprüft wird, wie häufig die Apherese erfolgen muss, also alle zwei Wochen, einmal pro Woche, vielleicht sogar zweimal pro Woche – es wurde ja hier erwähnt, dass das eher die Regel ist; das war in der Studie im Übrigen gar nicht erlaubt –, und dass wir dann für die Nutzenbewertung Daten haben, die eine Aussage treffen können, ob Evinacumab im Vergleich zu einer Therapie mit Evolocumab und/oder LDL-Apherese eine erfolgversprechende Therapie ist.

Dann können wir uns auch über Endpunkte wie Apheresefreiheit unterhalten. Da will ich jetzt hier nicht in die Tiefe gehen, ob das für uns ein patientenrelevanter Endpunkt wäre. Aber wir haben ja durchaus analoge Indikationen, bei denen wir zum Beispiel Transfusionsfreiheit durchaus als patientenrelevanten Endpunkt anerkennen.

Abseits davon würden wir uns natürlich Studien zu kardiovaskulären Endpunkten wünschen. Und wenn denn nun das LDL so bedeutsam ist, dann soll der pharmazeutische Unternehmer bitte eine Surrogatvalidierung dazu vorlegen; dann gucken wir sie uns auch an.

Zudem muss ich sagen, dass ich angesichts dieser Diskussion heute sehr ratlos bin. Ich kann nur signalisieren, dass wir gerne bereit sind, uns auch als IQWiG mit den Klinikern zusammenzusetzen, um zu überlegen, wie man hier eine Studie in einem Register machen könnte. Aber diese Studie, die hier vorgelegt wurde, beantwortet nicht die Frage, die sich in der Nutzenbewertung stellt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Preukschat. – Dazu haben sich sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die Kliniker zu Wort gemeldet. Ich gebe zunächst für den pharmazeutischen Unternehmer Herrn Benkenstein das Wort. – Bitte schön, Herr Benkenstein.

**Herr Benkenstein (Ultragenyx):** Frau Preukschat, Sie haben natürlich nicht ganz unrecht, wenn Sie die Studiendauer von 24 Wochen als unzureichend betrachten, um herauszufinden, ob es eine Reduktion von MACE gibt. Vor Kurzem ist eine französische Studie erschienen, in deren Rahmen zwölf Patienten vier Jahre lang mit Evkeeza behandelt wurden. Da wurde kein einziges MACE-Ereignis festgestellt. Die andere Gruppe bestand aus 21 Patienten aus einer prospektiven französischen Kontrollkohorte. Da ergab sich, dass fünf MACE auftraten; die Patienten stammen aus dem REFERCHOL. Der Unterschied war signifikant. Kein Patient aus der Kontrollkohorte war auf Lomitapid oder Evkeeza, und über 50 Prozent der Patienten aus beiden Kohorten hatten schon frühere CV-Ereignisse. Also galten für alle Kontrollpatienten dieselben diagnostischen Kriterien wie in der ELIPSE-HoFH Open-Label-Extension-Studie.

Zusätzlich waren sie nach Alter –  $\pm 2,5$  Jahre –, Geschlecht und Lipoprotein-Apherese-Behandlung gematcht. Es gab eine konstante, signifikante LDL-C-Senkung in Evkeeza-Patienten um über 50 Prozent, und die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zeigte signifikante Verbesserung des eventfreien Überlebens. Dabei wurden keine SAEs beobachtet. Außerdem gab es schon vorher eine Untersuchung von Gu et al. Sie haben mittels einer Modellierung gearbeitet, mittels einer Markov-Analyse; das konnte hier in dieser Studie von Beliard bestätigt werden.

Also, wenn man sich Zeit nimmt, dann kommen auch die Ergebnisse hinsichtlich Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dazu direkt Frau Preukschat.

**Frau Dr. Preukschat:** Das sind natürlich nicht die Daten, die wir sehen wollen, nämlich vergleichende Daten. Ich habe dazu auch noch mal eine Rückfrage.

Leider wurden in den Daten, die im Dossier vorliegen, in der Studie und in der Open-Label-Extension-Studie, kardiovaskuläre Ereignisse nicht als MACE-Endpunkt erhoben. Nichtsdestotrotz gibt es die Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse über die unerwünschten Ereignisse. Uns ist dort beim Blick in die einarmige Verlängerung, wo dann alle Patienten Evinacumab erhalten, aufgefallen dass da rund 10 Prozent Ereignisse in der SOC „Herzerkrankung“ auftraten. Es waren nur vier Ereignisse – ich will das hier auch einordnen –, unter anderem Myokardinfarkt, und alle diese Ereignisse traten bei Patienten auf, die im Rahmen der RCT von Anfang an Evinacumab bekommen haben. Wie erklären Sie sich das?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dazu wahrscheinlich noch mal Herr Beckenstein.

(Herr Schirk [Ultragenyx]: Ich würde gerne darauf antworten, wenn es geht!)

– Bitte schön, machen Sie das. – Herr Schirk von der Firma Ultragenyx.

**Herr Schirk (Ultragenyx):** Es handelt sich bei der HoFH um eine wirklich schwerwiegende Erkrankung. Diese Patienten waren natürlich schon älter und hatten eine entsprechende Vorgeschichte. Sie sind in einer Zeit geboren worden, als es überhaupt noch gar keine lipidsenkenden Medikamente gab, und haben im Laufe der Zeit aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos natürlich kardiovaskuläre Veränderungen ausgebildet.

Und ja, Sie haben recht, in der Gruppe sind kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten. Das entspricht einfach dem normalen Krankheitsverlauf. Sie hätten gewiss früher von einer solch innovativen Therapie profitieren sollen; aber sie gab es eben vorher nicht. Das ist einfach dem schweren Krankheitsverlauf, der langen Krankheitsgeschichte und der hohen kumulativen LDL-C-Exposition geschuldet, der diese Patienten ihr Leben lang ausgesetzt waren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ich lasse jetzt die Kliniker zu Wort kommen, zuerst Herrn März und dann Frau Otte. – Bitte schön, Herr Professor März.

**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH Gesellschaft):** Ich will eigentlich drei Punkte machen. Um eine LDL-Cholesterinsenkung zu beurteilen, reichen 24 Wochen völlig. Wenn man sich die Studiendaten genau einsieht, so sieht man den maximalen Effekt von Evinacumab nach acht oder zwölf Wochen. Man braucht also, um die Pharmakodynamik eines LDL-Senkens zu studieren, sicherlich nicht mehr als 24 Wochen.

Der nächste Punkt ist der Punkt „LDL-Cholesterin als Surrogatparameter“. Ich hatte den Eindruck, dass dieses Thema eigentlich jetzt erledigt ist, dass es nach der gesamten Evidenz, die wir aus biochemischen Untersuchungen, Endpunktstudien mit lipidsenkenden Substanzen und als Genetik-Evidenz aus homozygoter und heterozygoter FH und Mendel’schen Randomisierungsstudien haben, erledigt ist. LDL-Cholesterin ist ein kausales Agens. Damit ist es auch logisch: Wenn ich LDL-Cholesterin senke – in Abhängigkeit von der klinischen Situation, Zeitpunkt des Beginns der Therapie, Vorbelastung mit anderen Risikofaktoren –, dann kann ich kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren, und der Effekt der LDL-Senkung hängt direkt vom Ausmaß der LDL-Senkung und dem konkomitierenden Risiko der Patienten ab. Ich glaube, daran braucht man jetzt nach vielen, vielen Jahren der Forschung auf diesem Gebiet nicht mehr zu rütteln. Statine sind die am besten untersuchte Medikamentenklasse überhaupt und erzielen ihren Effekt über die Absenkung des LDL-Cholesterins.

Zur Diskussion in Bezug auf Ereignisse will ich aus meiner ganz neutralen Sicht anmerken, dass es schwer ist, aufgrund von vier Fällen sowohl in die eine Richtung als auch aufgrund der Fälle von Herzinfarkten in die andere Richtung irgendetwas über Endpunkte abzuleiten. Das können Sie bei einer „Orphan-Indikation“ – wir wissen, dass es keine ist – so nicht machen. Es ist reine Spekulation, wenn hier mal drei Fälle mehr und dort mal drei Fälle weniger auftreten. Und ich

will eigentlich auch noch mal in den Gedanken der kumulativen LDL-Senkung vertiefen. Sie können das so sehen wie die Zahl der Pack-Years, die der Raucher akkumuliert.

Wenn ich also von Geburt an ein hohes LDL-Cholesterin habe, wenn das LDL-Cholesterin praktisch in den ersten Lebensjahren schon auf seinen späteren Endwert ansteigt, drei-, vierhundert Milligramm pro Deziliter, dann haben Sie eine ganz andere Fläche unter der Kurve, LDL mal Zeit, als wenn Sie einen LDL-Cholesterin-Anstieg haben, der sich über die Jahre hinweg so hochzackt; da haben Sie die Hälfte der Fläche unter der Kurve. Das macht sich natürlich auch beim Atherosclerotic Burden eines Patienten bemerkbar. Das heißt, Sie können die ganze Dynamik, die in den Gefäßwänden entstanden ist, sagen wir, seit Geburt – ich erinnere mich an einen Fall, publiziert in *The Lancet*, in dem ein 5-jähriger Junge mit Drei- Gefäßerkrankungen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation verstarb –, nicht mehr einfach innerhalb von wenigen Wochen oder auch ein, zwei Jahren zurückdrehen.

Also, das ist wirklich schwierig. Wir haben es hier mit Einzelfällen zu tun, und diese Einzelfälle müssen nach bester klinischer Praxis geführt und behandelt werden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Jetzt haben sich Frau Otte und Herr Klose, Frau Vogt und Herr Rascher von den Klinikern zu Wort gemeldet. Danach würde ich Frau Preukschat noch mal das Wort erteilen, und dann müssen wir mal gucken, wie wir weiterkommen. – Bitte schön, Frau Dr. Otte.

**Frau Dr. Otte (DGFF Lipid Liga):** Ich hoffe einfach, dass selbst dann, wenn es Kritik an dieser Studie gibt, uns Klinikern Glauben geschenkt wird, dass wir eine optimale LDL-Senkung bei diesen Hochrisikopatienten brauchen. Man besteht halt nicht aus einem Gen. In der Familie, die mich jetzt aktuell so schockiert hat, hatten mich die Kinderkliniker angerufen, weil ein 12-Jähriger zur ACVB-Operation unterwegs war; ich habe dann die Erwachsenen bekommen. Da war der 19-jährige Bruder halt vorher mit einer ACVB-Operation aufgetreten, weil leider Gottes die Eltern jeweils eine familiäre Hypercholesterinämie hatten. Es ist also manchmal sehr unterschiedlich, wie früh so etwas auftritt, weil beide Kinder ja nun mal nicht geraucht haben und es der eine mit 19 und der andere mit 12 Jahren bekommen hat.

Aber auch, wenn wir in diese Patienten alles an Medikation hineingeben, haben wir aktuell keine zufriedenstellenden Werte, selbst mit der Apherese, die ja auch im Mittel, wenn man die Kroon-Formel anwendet, Zielwerte nicht erreichen lässt. Auch bei zweimal wöchentlicher Apherese glaube ich nicht, dass wir in der Regel einen konstant guten LDL-Cholesterinwert vergleichbar mit Evinacumab haben. Und dann wird es sehr tragisch werden, wenn wir diese Medikation nicht bekommen. Falls also die Kritik an dieser Studie, die ich nachvollziehen kann, dazu führen würde, dass wir diese Medikation nicht bekommen, wäre das schrecklich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Klose.

**Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH Gesellschaft):** Ja, ich darf es noch mal aufgreifen. Es ist so ähnlich schon gesagt worden. – Der primäre Endpunkt, Frau Preukschat, war in der ELIPSE-Studie die LDL-Senkung, und diese Senkung ist ja maximal ab der achten Woche realisiert worden. Das war also eindeutig praktisch damit erfolgreich.

Zu Frau Einhart: Ob nun diese Patienten mit homozygoter Merkmalsform die klinischen Kriterien erfüllt haben, die wir jetzt in den Beispielen genannt haben, spielt, so denke ich, für die Studie keine Rolle. Da sollte einfach das Wirkprinzip geprüft werden, und das ist gelungen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Vogt.

(Herr Prof. Dr. Parhofer [ASIM]: Diesmal ist es nicht Frau Vogt, sondern Parhofer vom gleichen Computer!)

– Herr Professor Parhofer; ich habe heute Pech.

**Herr Prof. Dr. Parhofer (ASIM):** Ich will nur noch mal wirklich in den Vordergrund stellen, dass wir ja sehr, sehr gute Daten haben, die zeigen, dass das Langzeitüberleben dieser Patienten

vom erreichten LDL-Cholesterin-Wert abhängt. Da gibt es wunderbare Daten sowohl aus den Niederlanden als auch aus Südafrika, die das ganz klar zeigen. Deswegen haben wir uns ja auch in dem EAS-Statement oder dem Konsensuspapier letztendlich dazu entschieden, dass eigentlich alle möglichen Ansätze zum Einsatz kommen sollten, um das LDL-Cholesterin so weit wie möglich abzusenken.

Dazu kommt das, was der Herr März vorhin schon gesagt hat, dass ein Teil der uns verfügbaren Ansätze – Statine, PCSK9-Hemmer, Ezetimib – bei einem Teil dieser Patienten aufgrund der zugrundeliegenden Genetik und Veränderungen eben gar nicht so gut funktioniert. Deswegen sind wir natürlich extrem froh, dass wir neben der Apherese jetzt das Evinacumab als zweiten Therapieansatz haben, das uns eben erlaubt, die Zielwerte zumindest ansatzweise zu erreichen.

Und wie alle anderen haben natürlich auch wir persönliche Erfahrungen. Da zeigt sich zum Beispiel auch bei uns bei einer Patientin, dass wir die Apherese-Häufigkeit jetzt von wöchentlich auf zweiwöchentlich strecken konnten. Meines Erachtens deckt sich das extrem mit der Erfahrung. Deswegen wäre es sehr, sehr traurig für unsere Patienten, wenn dieses Medikament sozusagen nicht mehr zur Verfügung stehen würde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Im Hinblick darauf, dass diese Substanz Potenzial hat, gibt es keine Frage. Wir beurteilen hier die Studie, die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt worden ist, und ich bin, so muss ich sagen, erschüttert, dass wir so viele tolle Patientenbeispiele lediglich gehört haben. Warum waren die nicht in der Studie? Warum sind die nicht eingeschlossen worden? Das wäre doch der richtige Punkt gewesen, diese Patienten, von denen Sie jetzt alle berichtet haben, in die Studie einzuschließen. Dann hätten wir gute Daten und wüssten, wo es langgeht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Einhart noch einmal.

**Frau Dr. Einhart (AkdÄ):** Mir geht es noch einmal darum, kurz auf LDL-C als unzweifelhaften Surrogatparameter einzugehen. Ich möchte daran erinnern, dass die CETP-Hemmer leider keinen oder sogar negativen Einfluss auf kardiovaskuläre Endpunkte hatten, sodass wir deshalb gerade bei einer neuen Wirkungsweise wie hier, wo eben nicht nur das LDL-C, sondern auch das HDL-C gesenkt wird und wir einfach nicht einschätzen können, welche patientenrelevanten Auswirkungen das hat, nicht einfach sagen sollten, LDL-C-Senkung sei gleich kardiovaskulärem Benefit.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Preukschat, Sie haben jetzt Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

**Frau Dr. Preukschat:** Ich versuche mich kurz zu fassen. Um es nochmals auf den Punkt zu bringen: Wir brauchen eine Studie, in der die Patienten im Vergleichsarm mit LDL-Apherese adäquat therapiert werden. Wir haben auch noch mal gehört, alle Patienten in dieser Studie wären zu Baseline für eine Apherese geeignet gewesen, haben die Kriterien gemäß EAS erfüllt. Diese Studie brauchen wir.

Ich kann an den pharmazeutischen Unternehmer nur appellieren, diese Studie noch durchzuführen, um dann hoffentlich einen Zusatznutzen zu zeigen, um einen adäquaten Preis für sein Arzneimittel zu bekommen. Wenn wir diese Studie haben, dann können wir uns darüber unterhalten, welche Endpunkte wir uns anschauen, welche Evidenz für ein Surrogat-LDL-C wir haben, ob wir Apheresefreiheit als Endpunkt berücksichtigen können. Natürlich kann ich nur noch mal wiederholen: Im Idealfall wollen wir auch kardiovaskuläre Endpunkte sehen. Ich kann es nur noch einmal unterstreichen: Auch wir finden es äußerst bedauernd, dass bei dieser schweren Erkrankung und einem Medikament, das augenscheinlich doch irgendwie Potenzial zu haben scheint, diese Evidenz auch im Sinne der Patienten hier nicht vorliegt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Teupen von der Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Vielleicht auch noch mal von uns: Wir hätten es natürlich auch gut gefunden, noch einmal die adäquate Versorgungssituation abzubilden.

Ich habe aber noch eine andere Frage, weil die Daten jetzt ja nicht in Dossier sind. Vielleicht können Sie, weil wir jetzt sehr viel von den Erwachsenen gesprochen haben, mit einem Satz noch einmal auf die Situation der Kinder eingehen. Gab es in der Altersgruppe zwischen 5 und 11 Jahren Sicherheitshinweise? Und noch eine Frage, weil das Thema war: Haben Sie eigentlich auch die Lebensqualität mit erhoben? Ich konnte es jetzt nicht genau nachrecherchieren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das war eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Benkenstein, Sie hatten sich ohnehin gemeldet: Können Sie das mit beantworten?

**Herr Benkenstein (Ultragenyx):** Ich denke, Herr März kann zu einer anderen Frage mehr sagen als ich. – Frau Frick, wollen Sie?

**Frau Frick (Ultragenyx):** Um die Frage nach den Sicherheitshinweisen zu beantworten: Wir haben natürlich die Sicherheitsdaten für die pädiatrische Population auch im Modul 4 B dargestellt. Da hat sich aber nichts Auffälliges gezeigt. Von daher hat sich in der Studie das gute Sicherheitsprofil, das wir bei der ELIPSE-Studie schon gesehen haben, auch bei den Kindern bestätigt.

Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie nicht erhoben, da eben auch nach EAS-Consensus-Statement der wichtigste Parameter bei der HoFH die Senkung der LDL-C-Werte ist. Deswegen wurde in der Studie das Augenmerk eben darauf gelenkt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wir müssen auch bald zum Ende kommen; ich sehe, es ist schon 12 Uhr. Jetzt hatten sich noch Frau Otte und Herr März sowie Frau Vogt oder Herr Professor Parhofer gemeldet. – Bitte schön.

**Frau Dr. Otte (DGFF Lipid Liga):** Erstens. Dass immer wieder der Surrogatparameter LDL da ist, finde ich furchtbar. Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie hat bei uns ja auch immer wieder jemand. Diese Menschen haben einen LDL-Wert etwa um 250 mg/dl und haben häufig sehr frühe Ereignisse. Eine Endpunktstudie bei Homozygoten, wo wir dann vielleicht einige junge Menschen wieder in die kardiovaskulären Ereignisse rennen lassen müssen, um zu beweisen, dass LDL-Cholesterinsenkung da entscheidend ist, finde ich, ehrlich gesagt, sogar unethisch.

Zweitens will ich zu den eben angesprochenen CETP-Hemmern noch Folgendes sagen: Das ist in erster Linie das Prinzip der HDL-Hebung und nicht der LDL-Cholesterinsenkung. Das war eher ein Nebeneffekt. In der Anacetrapib-Studie, bei der ich auch mitgemacht habe, weil ich bei diesem Medikament auch sehr kritisch war und wissen wollte, wie es ist, konnte die Senkung der kardiovaskulären Ereignisse allein durch die geringe LDL-Cholesterinsenkung von 20 Prozent erreicht werden, eben durch die LDL-Cholesterinsenkung. CETP-Hemmer, die Nebenwirkungen hatten, bewirkten einen Off-Target-Effekt: Das Medikament hatte also nicht durch die eigentliche Wirkung der HDL-Hebung Nebenwirkungen bewirkt, sondern durch einen Blutdruckanstieg. Darum möchte ich das CETP jetzt eigentlich gar nicht als Beweis genannt bekommen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Jetzt kommen noch Herr März und Frau Vogt; außerdem hat sich noch Herr Rascher gemeldet. – Bitte schön, Herr März.

**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH Gesellschaft):** Ich will noch einmal kurz an das anknüpfen, was Frau Otte gesagt hat.

Ich erinnere mich gut an eine Zeit, als die LDL-Apherese genauso umstritten war wie jetzt das Thema Evolocumab und viele Skeptiker gesagt haben, es gebe gar keine Endpunktdaten usw. Jetzt akzeptieren wir die LDL-Apherese als Therapie. Und die Pointe an der ganzen Geschichte ist, dass Frau Steinhagen-Thiessen vor vielen, vielen Jahren vehement versucht hat, eine Endpunktstudie „Apherese vs. keine Apherese“ aufzusetzen und die Ethikkommission in Berlin dies aus ethischen Gründen entschieden zurückgewiesen hat. Wenn man also das für bare

Münze nimmt, was die Ethikkommission damals gesagt hat, dann darf man jetzt mit Evinacumab keine Endpunktstudie machen. Das ist also der eine Punkt: Das waren damals ethische Gründe.

Und wer Antikörper gegen Angiopoetin 3 mit dem CETP vergleicht, der vergleicht eigentlich Äpfel mit Birnen, weil das völlig unterschiedliche Therapieansätze sind. Der CETP-Hemmer verstopft den Transport von Cholesterin aus peripheren Geweben in die Leber und kann damit schon aus biochemischen Gründen keine negative Cholesterinbilanz des Körpers bewirken. Das macht Evinacumab nicht, und das ist der Grund, weshalb auch CETP-Hemmer in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte neben dem Off-Target-Effekt neutral waren.

Es gibt aus der Geschichte der Lipidologie ein Prinzip, das bei homozygoter FH angewandt wurde; das ist das Probuco. Das Probuco hat seinerzeit die Xanthome bei diesen Patienten zum Einschmelzen gebracht, also den reversen Cholesterintransport aktiviert, ganz klar. Und es bewirkte, das HDL-Cholesterin zu senken. Also, die Geschichte mit dem HDL ist nicht so einfach; man kann jetzt nicht auf ein Medikament auch noch draufklopfen, weil es HDL senkt. Das habe ich mit Jürgen Schäfer in Marburg durch In-vivo-Experimente gezeigt. Eine HDL-Senkung kann sehr wohl indikativ für eine Aktivierung des reversen Cholesterintransports sprechen – kann, muss nicht.

**Herr Zahn (Stellv. Vorsitzender):** Frau Vogt oder Herr Professor Parhofer? – Herr Parhofer.

**Herr Prof. Dr. Parhofer (ASIM):** Ich will das von Frau Einhart Angesprochene auch noch mal ganz kurz aufgreifen. Ich meine, das kann man nicht in einen Topf werfen, zumal sie ja eine genetische Vorlage haben, die zeigt, dass eben Leute mit einer verminderten Funktion von ANGTL3 niedrigere kardiovaskuläre Ereignisraten haben, und das ist bei CETP-Inhibitoren eine ganz andere Story. Insofern glaube ich, dass man das hier nicht so in einen Topf werfen kann und dass man, weil es eben diese Vorlage gibt, das sehr wohl als Argument für eine gute LDL-Senkung mit Evinacumab nehmen kann, obwohl gleichzeitig das HDL-Cholesterin etwas verringert wird.

**Herr Zahn (Stellv. Vorsitzender):** Herr Rascher noch einmal, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich möchte noch einmal auf die wichtigen klinischen Endpunkte zu sprechen kommen. In der Studie, die wir zu beurteilen haben, hat die Hälfte der Patienten keine Arteriosklerose-Zeichen, und das ist das, was kritisiert wird.

Wir haben genug Beispiele gehört, dass es offensichtlich auch eine ausreichende Zahl von Patienten gibt, die Arteriosklerose haben. Man kann mit den Medikamenten dann zeigen, dass diese Arteriosklerose weniger wird, dass sie nicht voranschreitet. Man muss nicht soundso viele Kinder sterben lassen, wie das hier behauptet worden ist. Ich glaube, wir müssen dahin kommen, dass wir subtile klinische Endpunkte für unsere Patienten brauchen.

**Herr Zahn (Stellv. Vorsitzender):** Weitere Wortmeldungen liegen mir nicht vor. Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit, diese lange Diskussion zusammenzufassen, wenn er möchte. – Herr Schulze, dann haben Sie das Wort.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Ich glaube, wir haben hier heute eine sehr lebhaft, engagierte Diskussion erlebt. Vielen Dank dafür erst einmal allen Beteiligten.

Bei aller Kritik an der Studie muss man wohl feststellen, dass durchaus Evidenz bereits vorliegt, die auch an dem anknüpft, was hier heute diskutiert worden ist, nämlich dem dringenden Bedarf dieser schwer betroffenen Patienten an therapeutischer Innovation. Die Evidenzgenerierung ist noch nicht abgeschlossen, sondern geht natürlich weiter.

Wir haben hier heute auch sehr viel über Lipoprotein-Apherese gesprochen. Ich glaube, man muss auch an dieser Stelle festhalten, dass die Lipoprotein-Apherese therapeutischer Standard und auf jeden Fall Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist und dass es äußerst deutliche Evidenz dafür gibt, dass die HoFH mindestens einmal, häufig aber sogar zweimal pro Woche eine Lipoprotein-Apherese erfordert, sofern die Patienten nicht mit Evi-

nacumab behandelt werden; denn die Diskussion und die vorliegende Evidenz haben untermauert, dass Evinacumab diesen Patienten häufig die Lipoprotein-Apherese ersparen kann oder es zumindest die Frequenz, in der diese Apherese verabreicht wird, zu reduzieren vermag, was unserer Ansicht nach einen erheblichen therapeutischen Benefit für die Patienten und auch einen Gewinn an Lebensqualität darstellt. Das ist meines Erachtens heute durch die zahlreichen Wortmeldungen aus der deutschen Behandlungsrealität auch sehr deutlich geworden. – Danke.

**Herr Zahn (Stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Schulze, für dieses Schlusswort. – Ich möchte mich bei Ihnen allen bedanken. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, nun in die weitere Debatte und Diskussion einfließen wird. Ich möchte mich bei Ihnen allen bedanken, insbesondere aber bei den Klinikern, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben.

Hiermit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag und sage, weil ich Hamburger bin: Tschüss! – Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 12:08 Uhr