



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 Alirocumab

Projektnummer IQWiG A15-47
IQWiG Bericht Nr. 362 vom 11. Februar 2016
Vorgangsnummer - 2015-11-15-D-194

Inhaltsangabe

- 1 *Einleitung*
- 2 *Stand des Wissens*
- 3 *Dossier und Bewertung von Alirocumab 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*
- 4 *Bewertung des Zusatznutzens*
 - 4.1. *Ausmaß des Zusatznutzens*
- 5 *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 Bereitstellung von LDL-C-Rezeptoren auf der Leberzelle ermöglicht. Dies hat die direkte Folge, dass die vermehrte Aufnahme von ApoB-100-haltigen Lipoproteinen (vor allem LDL-C) aus dem Blut in die Leber erfolgt. Auch Statine senken die LDL-C-Serumkonzentration durch Hochregulation des LDL-C-Rezeptors an der Leberzelle und vermehrte Aufnahme von LDL-C aus dem Blut; dieser Mechanismus der LDL-C-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; *Alnylam*) PCSK-9-Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung.

2 Stand des Wissens

Die Zulassung für Alirocumab ist in Deutschland erfolgt für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu diätetischer Therapie:

- in Kombination mit einem Statin - oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien - bei PatientInnen, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei PatientInnen mit Statinintoleranz oder mit Kontraindikationen gegen Statine

3 Dossier und Bewertung von Alirocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** wurde vom G-BA zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie für 3 Patientengruppen bzw. Anwendungsgebiete festgelegt:

Anwendungsgebiet A: PatientInnen, für die Statine infrage kommen;

- zweckmäßige Vergleichstherapie: **die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;**

Anwendungsgebiet B: PatientInnen, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht infrage kommt,

- zweckmäßige Vergleichstherapie: **andere Lipidsenker** (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-Hemmer) **als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;**

Anwendungsgebiet C: PatientInnen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen

- zweckmäßige Vergleichstherapie: **die LDL-C-Apherese, ggfs. mit begleitender medikamentöser Therapie**

Das pharmazeutische Unternehmen schließt sich in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für das **Anwendungsgebiet A** der Festlegung des G-BA an. Das pharmazeutische Unternehmen begründet diese Entscheidung damit, dass nach bisheriger Einschätzung des G-BA, eine Kombinationstherapie mit einem Statin und einem anderen Lipidsenker keine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit Statin hat. Gemäß des pharmazeutischen Unternehmens, erfordere daher die maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung nicht zwingend eine Kombinationstherapie, sondern zunächst eine Optimierung der Statintherapie durch einen Wirkstoffwechsel oder eine Dosissteigerung, um den Kompromiss aus bestmöglicher Verträglichkeit und maximaler LDL-C-Senkung zu erzielen.

Anwendungsgebiet B bezieht sich auf Hypercholesterinämie- PatientInnen, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen. Diesem Punkt folgt das pharmazeutische Unternehmen der Einschätzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur bedingt. Das pharmazeutische Unternehmen verweist auf die Leitlinien-Empfehlungen, die eine Kombination von mehreren lipidsenkenden Arzneimitteln bei PatientInnen mit Statinintoleranz einzusetzen. Daher sei aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens der Vergleich von PatientInnen, die Alirocumab und ggfs. weitere lipidsenkende Therapien haben, mit PatientInnen, die eine andere lipidsenkende Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben, sinnvoll. Das pharmazeutische Unternehmen beruft sich diesbezüglich auf die ODYSSEY ALTERNATIVE Studie aus dem Phase-III-Studien-Programm [7]. In diese wurden PatientInnen eingeschlossen, bei denen die Diagnose einer Statinintoleranz gemäß der Unverträglichkeit zweier Statine, mit einem in der niedrigsten zugelassenen Dosis, aufgrund von Muskelschmerzen, bestmöglich verifiziert war. Diese PatientInnen wurden im Verhältnis 2:2:1 mit Alirocumab (plus orales Placebo), mit Ezetimib (plus subkutan Placebo) und als „Rechallenge-Arm“ mit Atorvastatin 20 mg/dl (plus subkutan Placebo) therapiert. Als primäres Ergebnis zeigte sich eine stärkere LDL-C-Reduktion unter Alirocumab verglichen mit Ezetimib (-45% vs. -14,6%, $p < 0.0001$). Als weiteres Ergebnis zeigte sich, dass in dem Atorvastatin-Arm 75% der PatientInnen, bei denen zuvor eine Statinintoleranz diagnostiziert wurde, über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen 20 mg/dl Atorvastatin tolerierten.

Anwendungsgebiet C bezieht sich auf PatientInnen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Für diese Indikation schließt sich das pharmazeutische Unternehmen der Einschätzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Bezüglich der Behandlungsrealität stellt sich insbesondere zu **Anwendungsgebiet B** die Situation sehr komplex dar. Die Definition der „Statinintoleranz“ wird kontrovers diskutiert.

Somit bleibt eine Unschärfe, inwieweit eine Statintoleranz 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 [8]. Die Definition der maximal tolerierbaren Statindosis obliegt einer sorgfältigen fachärztlichen Überprüfung. Weitere Aspekte der Problematik der Statintoleranz werden unter 3.5 im Kontext der IQWiG-Bewertung diskutiert.

Aus ärztlicher und wissenschaftlicher Sicht stellen wir fest, dass im **Anwendungsgebiet A** als zweckmäßige Vergleichstherapie neben diätetischen Maßnahmen ein Statin in maximal tolerierter Dosis als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem Cholesterinresorptions-Hemmer (z.B. Ezetimib) einzustufen ist; sowie, dass im **Anwendungsgebiet B** als derzeitig einzig überzeugende medikamentöse Vergleichstherapie aufgrund wissenschaftlicher Daten und ärztlicher Erfahrung ein Cholesterinresorptions-Hemmer (z.B. Ezetimib) herangezogen werden kann. Im **Anwendungsgebiet C** ist aus unserer Sicht die Lipidapherese mit ggfs. medikamentöser Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.2. Studien

Die Zulassung der EMA und FDA für Alirocumab beruht auf den Ergebnissen von 10 kontrollierten Phase-III-Studien mit 5300 PatientInnen des ODYSSEY Phase-III-Studien-Programms, das insgesamt 15 Phase-III-Studien umfasst. In diesem wurden sowohl PatientInnen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, als auch PatientInnen mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und Statintoleranz untersucht. Die größte und längste bisher veröffentlichte Phase-III-Studie des ODYSSEY Phase-III-Studien-Programms ist die ODYSSEY LONG TERM-Studie, die als randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte multizentrische Studie 2341 PatientInnen aus 27 Ländern eingeschlossen hat [9]. Das Einschlusskriterium war ein hohes kardiovaskuläres Risikoprofil und eine unzureichende LDL-C-Senkung trotz Statintherapie in der maximal tolerierten Dosis. Es erfolgte eine 2:1-Aufteilung in eine 2-wöchentliche Gabe von Alirocumab 150 mg oder Placebo als subkutane Injektion über einen Zeitraum von 78 Wochen. Nach 24 Wochen lag der LDL-C-Spiegel in der Alirocumab-Gruppe durchschnittlich 61 % unter dem Ausgangswert, während der LDL-C-Spiegel in der Placebo-Gruppe nicht signifikant verändert war (+0,8%). Nach 78 Wochen lag die LDL-C-Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert in der Alirocumab-Gruppe bei -52 % versus +3,6% in der Placebogruppe. Eine post hoc-Analyse der ODYSSEY LONG TERM-Studie zeigte eine geringere Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Tod durch KHK, nicht-fataler Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris mit Hospitalisierung) in der Alirocumab-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe (1.7% vs. 3.3%; P=0.02).

Die ODYSSEY Outcomes-Studie, eine weitere Phase-III-Studie des ODYSSEY Phase-III-Studien-Programms, untersucht Alirocumab hinsichtlich des primären Endpunkts eines kardiovaskulären Ereignis (Myokard Infarkt, Tod, Schlaganfall) [10]. In dieser wurden 18000 PatientInnen mit einem akuten Koronarsyndrom in den zurückliegenden 12 Monaten und unzureichend reduzierten LDL-C- Spiegeln eingeschlossen. Die Veröffentlichung der Ergebnisse wird für 2018 erwartet.

Diese Daten zur deutlichen LDL-C-Senkung unter Alirocumab werden durch die Publikationen zu Evolocumab gestützt, die bezüglich LDL-C-Senkung und Langzeitergebnissen ähnliche Ergebnisse beschreiben. Eine Meta-Analyse von Studien an 10.159 PatientInnen bestätigt die konsistente LDL-C-Senkung [11].

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

3.3. Endpunkte

Die Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Alirocumab 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 bzw. <100 mg/dl

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

Ziel der Therapie mit Alirocumab 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 ODYSSEY COMBO II unter Alirocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statin-Dosis eine statistisch signifikant höhere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im direkten Vergleich zu Ezetimib dar (-49.5% versus 18.3% nach 52 Wochen, $p < 0.001$) [12]. Es erreichte ein deutlich höherer Anteil den Zielwert von LDL-C < 70 mg/dl durch Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (77% vs. 45% nach 24 Wochen, $p < 0.0001$).

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

3.3.2. Subgruppen

Die Behandlungseffekte von Alirocumab 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 Alirocumab nachgewiesen werden. In der ODYSSEY LONG TERM-Studie war während der Studiendauer von 78 Wochen lediglich die Rate an Muskelschmerzen in der Alirocumab-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (5,4 vs. 2,9; $p = 0,006$) [9]. Demgegenüber steht das Ergebnis der ODYSSEY-ALTERNATIVE-Studie in der Alirocumab mit niedrig-dosiertem Statin in einem Patientenkollektiv mit der zuvor beschriebenen Diagnose einer Statin-Intoleranz verglichen wurde [7]. In dieser war die Rate an Muskel-bezogenen Nebenwirkungen in der Alirocumab-Gruppe signifikant seltener als in der Statin-Gruppe hazard ratio 0.61, 95% confidence interval 0.38–0.99, $P = 0.042$.

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

3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Es existieren keine überzeugenden Argumente, die bestehenden Studiendaten zu Alirocumab bzw. der Substanzklasse nicht auf Deutschland zu übertragen.

3.5 Bericht des IQWiG

Das IQWiG sieht für keines der 3 Anwendungsgebiete A-C einen Zusatznutzen durch Alirocumab belegt.

Für den fehlenden Beleg eines Zusatznutzens für das **Anwendungsgebiet A** nennt das IQWiG als Argumente (I) eine zu kurze Studiendauer, (II) eine ungeeignete Zielpopulation, da ein Teil der PatientInnen keine geeignete Vortherapie mit einem maximal tolerierten Statin erhalten hätte und (III) eine ungeeignete Vergleichstherapie, da die verwendete Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen würde. Anhand dieser Argumente wird durch das IQWiG zusammengefasst, dass „*keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens*“ vorlägen und „*kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab*“ bestünde.

Für den fehlenden Beleg des Zusatznutzens für das **Anwendungsgebiet B** nennt das IQWiG als führendes Argument, dass eine aus Sicht des IQWiG ungeeignete Definition der Statinintoleranz in der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie, da ein Teil der Studienpopulation trotz Diagnose einer Statinintoleranz mit einem Statin behandelt wurden (Rechallenge-Arm, Atorvastatin 20 mg/dl) [7]. Als weiteres Argument wird durch das IQWiG die zu kurze Studiendauer von 24 Wochen genannt. Aus diesen Gründen stuft das IQWiG die Ergebnisse der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie als „*nicht relevant*“ für die Nutzenbewertung ein.

Aufgrund dessen, dass die Ergebnisse der ODYSSEY ESCAPE-Studie noch nicht vorliegen, liegt gemäß des IQWiG ebenfalls kein Zusatznutzen für das **Anwendungsgebiet C** vor.

Im Folgenden gehen wir auf die Argumentation des IQWiG kritisch ein:

Zielpopulation

Wie das IQWiG zutreffenderweise feststellt, wurden nicht in allen der 15 Studien des ODYSSEY-Phase-III-Studienprogramms die eingeschlossenen PatientInnen mit einem maximal tolerierten Statin als geeignete Vortherapie behandelt. In der größten und längsten bisher veröffentlichten Phase-III-Studie des ODYSSEY Phase-III-Studienprogramms, der ODYSSEY LONG TERM-Studie, wurden jedoch ausschließlich PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil und einer unzureichende LDL-C-Senkung trotz Hochdosis-Statintherapie bzw. Statin-Therapie in der maximal tolerierten Dosis mit oder ohne weiterer Lipid-senkender Therapie eingeschlossen. Diese Therapie musste im Vorfeld mindestens 4 Wochen bestehen [9]. Wir werten diese Studienpopulation daher als geeignete

Zielpopulation. Daher ist die Einschätzung des IQWiG, dass aufgrund einer ungeeigneten Zielpopulation „keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens“ vorlägen und „kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab“ im Anwendungsgebiet A bestünde, unseres Erachtens, nach unzutreffend.

Vergleichstherapie

Das IQWiG stuft die in den Studien verwendete Vergleichstherapie als „ungeeignet“ ein, da sie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen würde, und nennt dies als Grund für den fehlenden Beleg eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet A.

Die Studienpopulation der ODYSSEY LONG TERM- Studie und anderer Studien des ODYSSEY Phase-III-Studien-Programms bestand ausschließlich aus PatientInnen, die eine Hochdosis-Statintherapie bzw. Statin-Therapie in der maximal tolerierten Dosis einnahmen. Zusätzlich zu der Statin-Medikation nahmen in der ODYSSEY LONG TERM- Studie ca. 30% der Studienpopulation eine weitere Lipid-senkende Therapie. Bei ca. 15% der Studienpopulation bestand diese aus dem Cholesterinresorptions-Hemmer Ezetimib. Die gesamte, mindestens 4 Wochen im Vorfeld bestehende Therapie wurde sowohl im Alirocumab-Arm als auch im Placebo-Arm während des Beobachtungszeitraums der ODYSSEY LONG TERM- Studie fortgeführt. Eine Subgruppen-Analyse bezüglich zusätzlich zum Statin bestehender Lipid-senkender Medikation zeigte keinen Unterschied der LDL-C-Senkung durch Alirocumab innerhalb der Subgruppen mit oder ohne zusätzlicher Lipid-senkender Medikation, unabhängig davon ob Ezetimib oder eine andere Lipid-senkende Medikation zusätzlich zum Statin eingenommen wurde.[9] Aus diesen Gründen werten wir die verwendete Vergleichstherapie als gut geeignete Vergleichstherapie, die in ausreichendem Maß der G-BA-Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A entspricht. Daher ist die Einschätzung des IQWiG, dass aufgrund einer ungeeigneten Vergleichstherapie „keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens“ vorlägen und „kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab“ bestünde, für uns nicht nachvollziehbar.

Studiendauer

Neben dem formalen Aspekt der geforderten Studiendauer > 12 Monate ist eine inhaltliche Argumentation von großer Bedeutung. Es ist unstrittig, dass die von EMA und FDA zugelassenen PCSK-9 Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab das LDL-Cholesterin im Serum nach wenigen Tagen um 50-70% senken und dass die LDL-C-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. Für Alirocumab sind hier insbesondere die Ergebnisse der ODYSSEY LONGTERM-Studie zu beachten (Laufzeit 78 Wochen; siehe auch 3.2) [9]. Zudem zeigen die Studien mit einem Beobachtungszeitraum >12 Monaten für Evolocumab ähnliche und bestätigende Ergebnisse [13]. Daher halten wir das durch das IQWiG genannte Argument der unzureichenden Studiendauer für einen fehlenden Beleg des Zusatznutzens für Alirocumab nicht nachvollziehbar. Diese Einschätzung trifft auf die Argumentation des IQWiG für alle Anwendungsgebiete A-C zu.

Definition der Statintoleranz

Das IQWiG wertet die durch das Pharmazeutische Unternehmen herangezogenen Ergebnisse der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie ab und begründet dies damit, dass die Definition der Statintoleranz ungeeignet sei, da PatientInnen zum Teil wieder einer Behandlung mit einem Statin (Atorvastatin) zugeordnet wurden. Die Ergebnisse des damit gemeinten „Rechallenge-Arms“ der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie spiegeln die Komplexität und Unsicherheit der Statintoleranz in der klinischen Realität wider. Andere bestätigende Studienergebnisse bezüglich der Statintoleranz zeigten, dass bei PatientInnen, die ebenfalls als „statintolerant“ eingestuft wurden, eine geblindete Wiederaufnahme mit einem Statin gleiche Unverträglichkeitsraten aufwies wie eine Placebo-Therapie [14]. In diesem Zusammenhang möchten wir die ODYSSEY ALTERNATIVE Studie und die Einschätzung des IQWiG differenziert betrachten:

Die ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie untersuchte doppelblind den Effekt und die Verträglichkeit von Alirocumab bei PatientInnen mit einer Statintoleranz. Das IQWiG stellt fest, dass die Definition einer Statin-Intoleranz *„offenbar ungeeignet“* gewesen sei, *„da die Patienten zum Teil einer Behandlung mit einem Statin zugeordnet wurden“* und die Abbruchraten aufgrund von UE zwischen dem Ezetimib- und Atorvastatin-Arm vergleichbar waren.

Diese Beurteilung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Klinische „Unverträglichkeiten“ von Medikamenten ist ein klinisch sehr schwierig zu definierendes Phänomen, für die Versorgungsforschung und einen eventuellen Zusatznutzen jedoch sehr relevant. Diese Diskussion wurde bei neuen Diabetes-Medikamenten bereits bei dem Begriff „Metformin-Unverträglichkeit“ intensiv mit dem IQWiG und dem G-BA bei verschiedenen Anhörungen diskutiert. Es wird darauf hingewiesen, dass in dieser Situation das IQWiG die Erwartung an pharmazeutische Unternehmen formuliert hat, Studien zu „Unverträglichkeits-Themen“ vorzulegen. Diesem kommt das pharmazeutische Unternehmen für Alirocumab mit der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie nun nach. Wir halten diese Studie in Bezug auf das vom IQWiG bei Zusatznutzenbewertungen gewünschte Thema „Unverträglichkeit“ für klinisch sehr relevant. Es wurde eine überprüfbare Definition der Statin-Intoleranz gewählt, die derzeit dem „medizinischen Standard“ entspricht und in verschiedenen nationalen und internationalen Positions-Papieren von medizinischen Fachgesellschaften definiert wurde [8, 15, 16]. Die Randomisierung in drei Gruppen einschließlich Atorvastatin ist eine besondere Stärke der Studie. Die Verträglichkeit von Atorvastatin für einen Teil der PatientInnen zeigt, dass eine sorgfältige klinische Diagnose-Stellung von Statin-assoziierten Muskelschmerzen erforderlich ist wie kürzlich im Detail ausgeführt wurde [8]. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie ist die Verträglichkeit von Alirocumab in dem sehr selektionierten und komplexen Patientenkollektiv mit Statinunverträglichkeit. Dieses Studienergebnis bestätigt sich in unserer praktischen Anwendung von Alirocumab bei PatientInnen mit Statin- und häufig auch anderen begleitenden Arzneimittelunverträglichkeiten.

Aus diesen Gründen halten wir die Einschätzung des IQWiG, die Ergebnisse der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie als *„nicht relevant“* für die Bewertung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet B einzustufen, als unzutreffend.

Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet C

Die ODYSSEY ESCAPE-Studie untersucht den LDL-C senkenden Effekt und die Verträglichkeit von Alirocumab bei Patienten, die bereits regelmäßig durch eine LDL-C-Apherese behandelt werden. Das IQWiG stellt fest, dass die Studie zu kurz sei und daher für die Bewertung des Zusatznutzens „auch bei Vorliegen von Ergebnissen nicht relevant“ wäre.

Dieser Einschätzung wird widersprochen. Diese Studie ist von hoher Bedeutung für die Versorgungsrelevanz dieses neuen Therapieprinzips. Die Apherese-Behandlung senkt die LDL-C-Spiegel deutlich, ist allerdings eine teure und für den/die PatientInnen durch die Notwendigkeit regelmäßiger, langwieriger Behandlungen eine belastende und sehr zeitaufwendige, sowie invasive Therapie. Die häufigen großlumigen venösen Punktionen, der Zeitaufwand der Apherese zur Kernarbeitszeit der Betroffenen und die Belastung des extra-korporalen Verfahrens stellen hochgradige Einschränkungen der Lebensqualität der PatientInnen dar. Das klinisch wichtige Konzept der ODYSSEY ESCAPE-Studie wird die versorgungsrelevante Frage beantworten, ob PatientInnen, die diese Therapie durchführen müssen, durch Alirocumab seltener oder potentiell gar nicht mehr durch eine LDL-C-Apherese behandelt werden müssen. Dies ist weltweit die erste Studie, die diese Fragestellung untersucht. Die Studie ist auch für die Beurteilung eines für den Betroffenen versorgungsrelevanten Zusatznutzen wertvoll. Daher ist die Schlussfolgerung, dass die Studie für die Zusatznutzenbewertung unabhängig vom Ergebnis nicht herangezogen werden könne, nicht nachvollziehbar. Aufgrund der dargestellten hohen Bedeutung der ODYSSEY ESCAPE-Studie für das Anwendungsgebiet C empfehlen wir dringend eine erneute Bewertung des Zusatznutzens in diesem speziellen Anwendungsgebiet nach Vorliegen der Ergebnisse.

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. 2. 2015 hingewiesen.

4 Bewertung des Zusatznutzens

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 Alirocumab-basierten PCSK9-Hemmung;
- c) die Reduktion klinischer Ereignisse durch PCSK-9-Hemmung mit Alirocumab.

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 [17, 18]. 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 [19].

Eine Beeinflussung des LDL-C-Spiegels mittels Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine) führt zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität [20]. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wird ebenso durch LDL-C senkende Maßnahmen erreicht, die nicht auf einer Statintherapie beruhen [21]. Es existieren auch gegenteilige Studien, die trotz LDL-C senkender Interventionen keine Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse erzielen. Bei diesen therapeutischen Ansätzen, z.B. mit dem Cholesterinester-Transportprotein Inhibitor Torcetrapib (ILLUMINATE Studie, 25% LDL-C-Senkung) [22] oder mit einer Kombination aus Niacin und Laropirant (HPS2-THRIVE Studie, 16 % LDL-C-Senkung) [23], die primär darauf zielen, das HDL-Cholesterin zu erhöhen, ist jedoch eine Senkung des LDL-Cholesterins nicht durch eine vermehrte Aufnahme via des LDL-C-Rezeptors in die Leber bedingt, wie es bei Statinen und PCSK-9-Inhibitoren der Fall ist.

Ad b Wie verträglich sind PCSK-9 Inhibitoren

Die Verträglichkeit von Alirocumab 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 lediglich im Auftreten von Muskelschmerzen, wenn auch insgesamt in geringer Rate, statistisch von der Placebogruppe (5,4 vs. 2,9; $p=0,006$) [9]. Seltene Ereignisse des neurologisch-kognitiven Formenkreises wurden in einzelnen Studien beobachtet, allerdings wurden in den bisherigen Alirocumab-Studien keine spezifischen kognitiven Tests durchgeführt. Die kognitive Funktion steht aktuell unter besonderer Beobachtung. Bezüglich des langfristigen Risikos müssen für eine endgültige Bewertung die Ergebnisse der ODYSSEY Outcomes- Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 64 Monaten abgewartet werden [10]. Die entscheidenden Informationen bezüglich Sicherheit können nur nach einer angemessenen längeren Beobachtungsphase erhalten werden. Dies ist insofern von Relevanz, als aufgrund der LDL-C senkenden Potenz die Alirocumab Behandlung bei einzelnen PatientInnen zu sehr niedrigen LDL-C-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 ODYSSEY Outcomes- Studie 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 Alirocumab mit verringertem kardiovaskulärem Risiko und Mortalität assoziiert?

Der IQWiG Bericht diskutiert die Hinweise auf eine mit der zusätzlichen Gabe von Alirocumab einhergehende Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse nicht. Diese ergeben sich aus einer post hoc-Analyse der doppelblinden ODYSSEY LONG TERM- Studie über einen Beobachtungszeitraum von 78 Wochen (1.7% vs. 3.3%; $P=0.02$)[9], sowie aus einer Metaanalyse, die Daten zu Alirocumab und zu dem weiteren PCSK9-Inhibitor Evolocumab von insgesamt 10159 PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 45 Wochen analysiert hat [11]. In dieser Metaanalyse zeigte sich unter der Therapie mit Alirocumab bzw. Evolocumab eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (odds ratio [OR], 0.45 [CI, 0.23 to 0.86]; $P = 0.015$) und der Rate von Myokardinfarkten (OR, 0.49 [CI, 0.26 to 0.93]; $P = 0.030$), sowie ein Trend zu einer geringeren kardiovaskulären Mortalität (OR, 0.50 [CI, 0.23 to 1.10]; $P = 0.084$).

4.1. Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse einen deutlichen, über die existierenden Medikamente hinaus bestehenden Nutzen von Alirocumab 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 indirekte Hinweise, dass die zusätzlich Gabe von Alirocumab 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 Alirocumab daher derzeit bei denjenigen PatientInnen eine Therapieoption, die aufgrund sehr hoher LDL-C Werte derzeit 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 [19]. Diese PatientInnen müssen häufig einer Lipoprotein-Apherese 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-Patienten 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 Lipoprotein-Apherese zur Verfügung.

Alirocumab und die Klasse der PCSK-9 Inhibitoren 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 Alirocumab 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.

Zur Präzisierung der Patientenpopulation, für die Alirocumab oder andere PCSK9-Inhibitoren als sinnvolle Therapieoption in Frage kommen, werden in der gegenwärtigen Diskussion unterschiedliche LDL-C-Spiegel als Eignungskriterium für eine PCSK9-Therapie diskutiert. Diese LDL-C-Konzentrationen, welche als Ausgangswerte nach ausgeschöpfter Lipid senkender Therapie und vor möglicher PCSK-9 Therapie zu betrachten sind, variieren zwischen 160 mg/dl für PatientInnen mit familiärer Hypercholesterinämie und 130 mg/dl für kardiovaskuläre Risikopatienten. Dies ist ein interessanter Ansatz, dessen zukünftiger Stellenwert unbedingt durch weitere Analysen unterschiedlicher Populations-Datensätze weiter gestärkt werden sollte und nicht als Evidenz gesicherte Richtlinie angesehen werden kann. Bis zur weiteren Klärung und vor allem dem Vorliegen der Endpunktstudien Ende des Jahres sollte der potentielle Einsatz der PCSK-9 Inhibitoren nach konsequenter Ausschöpfung der verfügbaren lipidsenkenden Optionen auch unter Einschätzung des allgemeinen kardiovaskulären Risikos erwogen werden.

Die Ergebnisse der großen laufenden Endpunktstudien zu Evolocumab und Alirocumab liegen aktuell noch nicht vor. Beide große Studien, FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES sind bereits vollständig rekrutiert und definitive Ergebnisse sind in einem absehbaren Zeitraum zu erwarten. Daher empfehlen wir zum jetzigen Zeitpunkt den Einsatz von Alirocumab nur für die genannten hochselektierten PatientInnen.

Wir schlagen weiterhin vor, die endgültige Beurteilung der von der EMA zugelassenen breiten Indikation zum Zeitpunkt des Vorliegens der Ergebnisse der Endpunktstudien der PCSK9-Inhibitoren vorzunehmen und das Verfahren zu diesem Zeitpunkt wieder aufzunehmen.

5 Literatur

- 1 Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA, 1986. **256**(20): p. 2823-8. DOI: 10.1001/jama.1986.03380200061022
- 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): DOI: p. 154-6. 10.1038/ng1161
- 7 Moriarty, P.M., et al., *Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial*. *J Clin Lipidol*, 2015. **9**(6): p. 758-69. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.006
- 8 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
- 9 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
- 10 Schwartz, G.G., et al., *Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial*. *Am Heart J*, 2014. **168**(5): p. 682-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.028
- 11 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
- 12 Cannon, C.P., et al., *Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(19): p. 1186-94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028
- 13 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
- 14 Joy, T.R., G.Y. Zou, and J.L. Mahon, *N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia*. *Ann Intern Med*, 2014. **161**(7): p. 531-2. DOI: 10.7326/L14-5019-2
- 15 Stroes, E.S., et al., *Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy- European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(17): p. 1012-22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
- 16 Guyton, J.R., et al., *An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update*. *J Clin Lipidol*, 2014. **8**(3 Suppl): p. S72-81. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.002
- 17 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

- 18 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
- 19 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
- 20 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
- 21 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
- 22 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
- 23 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

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)
 Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Hamburg)

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)