



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse**

**Evolocumab**

Vom 2. Juni 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>4</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	4
2. Bewertungsentscheidung .....	4
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>5</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	27
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	27
2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung.....	27
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	28
3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens .....	30
3.1 Stellungnahme der Firma AMGEN GmbH.....	30
3.2 Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	36
3.3 Stellungnahme der Firma Novartis Pharma GmbH.....	46
3.4 Stellungnahme der Firma Teva GmbH .....	54
3.5 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI e. V.).....	60
3.6 Stellungnahme des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH).....	74
3.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).....	89
3.8 Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) .....	94
3.9 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. ....	101
3.10 Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen.....	115

3.11	Stellungnahme der Gemeinschaftspraxis Dr. M. Ballmann, Dr. R. Strupp, Dr. A. Wagner, Dr. F. Seydlitz .....	125
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>128</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	128

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

*wird eingefügt*

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Unter Berücksichtigung des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen ist der G-BA zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Verordnungseinschränkung von Evolocumab gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 Alt. 2 SGB V erfüllt sind. Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischem Nutzen verfügbar ist.

### **2. Bewertungsentscheidung**

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Nummer 2 „Eckpunkt der Entscheidung“

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben .

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 17.02.2016 B4)



## **Bundesministerium für Gesundheit**

### **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vom 9. Februar 2016**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 9. Februar 2016 beschlossen, folgendes Stellungsverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage III –  
Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse  
Evolocumab

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 15. Februar 2016 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei *unter Verwendung von Anlage III zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses* bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

**9. März 2016**

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
E-Mail: [nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 9. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

## 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss:**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/uh

Datum:  
15. Februar 2016

### **Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse: Evolocumab**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll um:

- **Nummer 35a Evolocumab**

ergänzt werden.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**9. März 2016**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei **unter Verwendung von Anlage III zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses** bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
nutzenbewertung@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

i. A. Birgit Hein  
Referentin

Anlagen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer

Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
hn/uh

**Datum:**  
15. Februar 2016

### **Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrter [REDACTED],

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll um:

- **Nummer 35a Evolocumab**

ergänzt werden.

Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie gibt eine Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten.

Mit dem beigefügten Richtlinienentwurf ist, ausgehend vom Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V, eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Evolocumab vorgesehen, da im Vergleich zu Evolocumab andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Der Verordnungsausschluss gilt nicht für die in den Ausnahmetatbeständen beschriebenen Fälle. Verordnet werden darf das Arzneimittel zudem nur durch Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Da die Berufsausübung von Ärzten insofern berührt wird, dass der Verordnungskreis für Evolocumab eingeschränkt wird, wird gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Abs. 5 SGB V erhalten Sie bis zum

**9. März 2016**

Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zum beigefügten Beschluss. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei **unter Verwendung von Anlage III zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses** bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
nutzenbewertung@g-ba.de**

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

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

Datum	<< TT.Monat.JJJJ >>
Stellungnahme zu	<< Wirkstoff/Markenname >>
Stellungnahme von	<< Firma/Institution >>

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

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

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

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

## Literaturverzeichnis

# Beschluss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungs- einschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab

Vom 9. Februar 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V) beschlossen:

I. In Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Nummer 35a eingefügt:

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>„35a. Evolocumab</p> <p>Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]“</p>

<p>Dies gilt nicht für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder</li> <li>- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV) infrage.</li> </ul> <p>Das Arzneimittel darf nur durch Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.</p>	
--	--

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 9. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungs- einschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab**

Vom 9. Februar 2016

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	6

## 1. Rechtsgrundlage

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Unter Berücksichtigung des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen ist der G-BA zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Verordnungseinschränkung von Evolocumab gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 Alt. 2 SGB V erfüllt sind. Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>) ist für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

### Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

#### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die Statine infrage kommen, eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung bestimmt. Wenn eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, ist die Monotherapie mit anderen Lipidsenkern (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) bestimmt.

Nach Auswertung des zu Evolocumab vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Evolocumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen im Sinne des § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 Alt. 2 SGB V i.V.m. 4. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO verfügen. Für Evolocumab ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Für die Bestimmung der Kosten sind die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge und vertraglichen Rabatte nach §§ 130, 130a SGB V sowie eines Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V maßgeblich. Ausgehend vom Apothekenabgabepreis sowie unter Berücksichtigung der Jahrestherapiekosten ist der Wirkstoff Evolocumab in der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie mit Mehrkosten im Vergleich zu der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Behandlung mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden. Demgegenüber ist das angestrebte Behandlungsziel mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen.

Zusammengenommen stehen mit den als zweckmäßiger Vergleichstherapie bestimmten Lipidsenkern im Vergleich zu Evolocumab andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Der Verordnungsausschluss gilt nicht für Patienten,

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder

- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV) infrage.

Das Arzneimittel darf nur durch Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.

Für diese Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht mehr infrage kommt, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ die einzige Behandlungsoption, die jedoch nicht wirtschaftlicher ist, da sie mit höheren Kosten im Vergleich zu Evolocumab verbunden ist.

Die Einschränkung der Verordnung von Evolocumab steht auch mit § 92 Abs. 2 Satz 11 SGB V in Einklang. Danach kann die Verordnung eines Arzneimittels nur dann eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach § 35 oder durch einen Erstattungsbetrag nach § 130b hergestellt werden kann. Die Festsetzung eines Festbetrags nach § 35 SGB V für Evolocumab kommt nicht Betracht, weil die Voraussetzungen für die Einbeziehung des Wirkstoffs in eine Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 SGB V zur Zeit nicht erfüllt sind. Die Wirtschaftlichkeit von Evolocumab kann auch nicht durch einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V hergestellt werden. Unter Berücksichtigung der in § 130b Abs. 3 SGB V sowie in der Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V festgelegten Grundsätze zur Bestimmung und Vereinbarung eines Erstattungsbetrages muss davon ausgegangen werden, dass die Vereinbarungspartner für Evolocumab keinen Erstattungsbetrag vereinbaren werden können, der Mehrkosten von Evolocumab im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt. Zwar bestimmt § 130b Abs. 3 SGB V, dass für ein Arzneimittel, das nach dem Beschluss des G-BA nach § 35a Abs. 3 keinen Zusatznutzen hat und keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden kann, ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren ist, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die nach § 35a Abs.1 Satz 7 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine ausschließlich an den Jahrestherapiekosten der anderen medikamentösen Lipidsenker ausgerichtete Bestimmung des Erstattungsbetrages ist vorliegend jedoch nicht möglich, weil die Versorgung der in dem Ausnahmetatbestand zur Verordnungseinschränkung näher definierte relevante Patientengruppe nicht ausschließlich mit medikamentösen Lipidsenkern erfolgen kann, sondern mit anderen therapeutischen Optionen wie u.a. der Lipidapherese. Da dieser wesentliche Gesichtspunkt von den Vertragspartnern berücksichtigt und bei der preislichen Bemessung eines Erstattungsbetrages gewürdigt werden müsste, kann es als ausgeschlossen angesehen werden, dass im Ergebnis ein Erstattungsbetrag vereinbart wird, der die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die medikamentösen Lipidsenker nicht übersteigen wird. Unter diesem Gesichtspunkt würde die Versorgung von Patienten mit Evolocumab, bei denen als Therapiealternative Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den vorstehenden Bedingungen für Evolocumab vereinbarten Erstattungsbetrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Zusammengefasst hält es der G-BA daher für gerechtfertigt, die Verordnung von Evolocumab einzuschränken.

In Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird daher folgende Nummer 35a eingefügt:

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>„35a. Evolocumab</p> <p>Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.</p> <p>Dies gilt nicht für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder</li> <li>- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit</li> </ul>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]“</p>

<p>gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV) infrage.</p> <p>Das Arzneimittel darf nur durch Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.</p>	
--	--

### 3. Verfahrensablauf

Die AG § 35a SGB V hat in ihrer Sitzung am 2. Februar 2016 über eine mögliche Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Evolocumab in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III AM-RL wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 9. Februar 2016 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Februar 2016 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Da der Beschluss auf dem Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab nach § 35a SGB V beruht und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bekannt sowie die Nutzenbewertung des IQWiG bereits zur Stellungnahme gestellt worden sind, wird in dem vorliegenden Verfahren die Frist zur Abgabe einer Stellungnahme auf drei Wochen verkürzt.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	02.02.2016	Beratung über eine Verordnungseinschränkung von Evolocumab in Anlage III AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	09.02.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar,

welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 3 Wochen vorgeschlagen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

### 3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin

Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
--	-----------------	--------------

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da die Berufsausübung von Ärzten insofern berührt wird, dass der Verordnungsbereich für Evolocumab eingeschränkt wird.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/uh

Datum:  
22. März 2016

### **Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III bezüglich

#### **Nummer 35a Evolocumab**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. April 2016  
um 14:30 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **1. April 2016** per E-Mail ([arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AMGEN GmbH	09.03.2016
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	09.03.2016
Novartis Pharma GmbH	09.03.2016
Teva GmbH	08.03.2016
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI e. V.)	09.03.2016
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	09.03.2016
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	23.02.2016
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF))	09.03.2016
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF)	09.03.2016
Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen	07.03.2016
Gemeinschaftspraxis Dr. M. Ballmann, Dr. R. Strupp, Dr. A. Wagner, Dr. F. Seydlitz	03.03.2016

### 2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Amgen GmbH	Dr. Karl-Heinz Grajer Dr. Galin Michailov
Novartis Pharma GmbH	Dr. Stefan Sauer Dr. Daniela Gartner-Freyer
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Prof. W. Dieter Paar Steffen Gebhardt
Teva GmbH	Burkhardt Joksch Josefine Glatte

Organisation	Name
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Dr. Hermann Kortland Rudolf Poß
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Britta Marquardt
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)	Prof. Hans Ulrich Klör
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Prof. Stefan Blankenberg
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)	Priv. Doz. Volker J. J. Schettler
Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen (Einzelsachverständige)	Dr. Britta Otte Prof. Elisabeth Steinhagen-Thiessen Dr. Anja Vogt

### 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen GmbH, Herr Dr. Karl-Heinz Grajer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH, Herr Dr. Galin Michailov	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH, Herr Dr. Stefan Sauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH, Frau Dr. Daniela Gartner-Freyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Herr Prof. W. Dieter Paar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Herr Steffen Gebhardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Teva GmbH, Herr Burkhard Joksch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Teva GmbH Frau Josefine Glatte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Dr. Hermann Kortland						
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) Herr Rudolf Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. Herr Prof. Hans Ulrich Klör	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Herr Prof. Stefan Blankenberg	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN) Herr Priv. Doz. Volker J. J. Schettler	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen (Einzel-sachverständige) Frau Dr. Britta Otte	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen (Einzel-sachverständige) Frau Prof. Elisabeth Steinhagen-Thiessen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen (Einzel-sachverständige) Frau Dr. Anja Voigt	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

### **3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens**

#### **3.1 Stellungnahme der Firma AMGEN GmbH**

Datum	09.03.2016
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha® - Verordnungseinschränkung
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Evolocumab</u></b></p> <p><b><u>1) Neubewertung der Verordnungseinschränkung/-ausschluss bei Vorliegen neuer medizinischer Erkenntnisse zu Evolocumab (befristete Gültigkeit des Beschlusses)</u></b></p> <p>Den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Festsetzung einer Verordnungseinschränkung von Evolocumab ist zu entnehmen, dass die Anforderungen für eine Verordnungseinschränkung/-ausschluss (VOE/-A) erfüllt sind, „wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist“. Ein höherer therapeutischer Nutzen von Evolocumab im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie könne zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der ungeeigneten Studienlage und der fehlenden Langzeitdaten nicht belegt werden.</p> <p>Dieser Umstand wird erwartungsgemäß mit Vorliegen der Ergebnisse aus der FOURIER-Langzeitstudie ausgeräumt werden. Somit wäre auch der Nachweis erbracht, dass die durch Evolocumab erzielte LDL-C-Senkung eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bedingt. Allein durch die Verfügbarkeit solcher Daten wäre die Überlegenheit</p>	<p>Der G-BA trifft seine Entscheidungen auf der Grundlage des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Wenn neue Erkenntnisse vorliegen, wird der G-BA diese im Hinblick auf mögliche Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie prüfen. Einer gesonderten Feststellung bedarf es dazu nicht. Im Übrigen gilt auch § 35a Abs. 5 SGB V, wonach der pharmazeutische Unternehmer frühestens ein Jahr nach Veröffentlichung des Beschlusses zur Nutzenbewertung eine erneute Nutzenbewertung beantragen kann, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und damit auch der Zusatznutzen dieser Therapieoption im Vergleich zu anderen lipidsenkenden Optionen – insbesondere gegenüber denjenigen ohne einen entsprechenden Nachweis – ersichtlich. Folgerichtig sollte bereits zu einem solchen Zeitpunkt das entsprechende Verfahren zur Aufhebung/Änderung der Verordnungseinschränkung initiiert werden, damit mit Vorliegen des neuen G-BA Nutzenbewertungsbeschlusses zu Evolocumab (auf Basis aller verfügbarer Daten) auch alle indizierten Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes diese Therapie erstattet bekommen.</p> <p>Um dieses zu gewährleisten, schlagen wir eine zeitliche Präzisierung in den tragenden Gründen zur Verordnungseinschränkung vor. Diese könnten folgende Formulierung beinhalten:</p> <p><b>„Mit Vorliegen positiver Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ereignissen unter Evolocumab, spätestens aber mit positiver Bewertung eines Zusatznutzens von Evolocumab in der durch diesen Beschluss ausgeschlossenen Patientenpopulation wird dieser Beschluss überprüft und gegebenenfalls aufgehoben.“</b></p> <p><b>2) <u>Dokumentationsfrist von 12 Monaten kann nicht einheitlich für alle betroffenen Patienten festgelegt werden</u></b></p> <p>In der VOE/-A zu Evolocumab ist ein Dokumentationszeitraum von 12 Monaten für eine maximale diätetische und medikamentöse Therapie ohne eine ausreichende LDL-C-Senkung gefordert, bevor die Verord-</p>	<p>Der G-BA sieht es als sachgerecht an, auf die LDL-Apheresebehandlung als Vergleichsmaßstab abzustellen. Sie wurde auch im Verfahren nach § 35a SGB V als „ultima ratio“ für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht mehr infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie be-</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nung von Evolocumab erfolgen kann. Diese Formulierung ist insofern problematisch, weil sie eine - in der Praxis nicht vorhandene - Homogenisierung der definierten Hochrisikopatienten vornimmt und damit keinesfalls die medizinische Dringlichkeit und das patientenindividuelle Risiko berücksichtigt. Insbesondere bei der hier definierten Hochrisikopopulation gibt es Patienten, welche einen rasch progredienten Verlauf ihrer Erkrankung aufweisen und bei denen ein Zuwarten über 12 Monate zu einer Realisierung des medizinischen Risikos führen kann. Eine pauschale Forderung nach einer 12-monatigen Dokumentationspflicht ist zudem nicht von medizinischer Notwendigkeit geprägt, da sich die maximale medikamentöse LDL-C Senkung bei allen verfügbaren Substanzen in der Regel nach spätestens 3 Monaten erreichen lässt. Somit scheint es folgerichtig, dass die Dokumentationspflicht nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen sollte und in einer Spanne von mindestens 3 Monaten bis höchstens 12 Monaten zu erfolgen hat.</p> <p><b>Wir schlagen daher für die Dokumentationszeit in der Verordnungseinschränkung die Angabe einer Spanne von 3 bis 12 Monaten vor, welche der behandelnde Facharzt patientenindividuell und unter Berücksichtigung der medizinischen Dringlichkeit treffen können sollte.</b></p>	<p>stimmt.</p> <p>Eine Dokumentationsfrist von 12 Monaten entspricht der geltenden Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Anlage I Nr. 1. Zur weiteren Angleichung und um gegebenenfalls erforderlichen Ausnahmeentscheidungen von dieser Vorgabe Rechnung zu tragen, wird das Wort „grundsätzlich“ eingefügt. Darüber hinaus ergibt sich keine Änderung.</p> <p>Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine chronische und bei Feststellung der Indikation zur LDL-Apherese häufig bereits länger bekannte und medikamentös therapierte Erkrankung handelt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literaturverzeichnis**

### 3.2 Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	08.03.2016
Stellungnahme zu	Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse: Evolocumab
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH vertreibt mit Alirocumab (Praluent®) seit November 2015 einen PCSK9-Inhibitor.</p> <p>Da davon auszugehen ist, dass in Kürze ein ähnliches Stellungnahmeverfahren für Alirocumab eingeleitet wird und das vorliegende Stellungnahmeverfahren zu Evolocumab dafür ein Präjudiz schafft, sind wir – genauso wie in dem Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 a SGB V zu Evolocumab – ein betroffenes pharmazeutisches Unternehmen und damit stellungnahmeberechtigt i.S.d. § 92 Abs. 3a SGB V.</p>	
<p><u>Allgemeine Aspekte:</u></p> <p>Wie unten in den „spezifischen Aspekten“ dargestellt, hält Sanofi die Einschränkung der Verordnungsmöglichkeit auf wenige Facharztgruppen für medizinisch nicht geboten und daher auch nicht für sachgerecht.</p> <p>Die ausschließliche Verschiebung der Verordnungen vom Allgemeinarzt auf wenige Facharztgruppen ist nicht unproblematisch. Eine Erstverordnung durch spezialisierte Fachärzte ist sinnvoll, Folgeverordnungen durch Allgemeinmediziner sollten jedoch möglich sein. Eine fachärztliche Überprüfung der Indikation, etwa nach einem Zeitraum von z.B. 2 Jahren ist in diesem Zusammenhang sinnvoll.</p> <p>Die Verordnung von Evolocumab in der in dem Verordnungsbeschränkungsbeschluss vorgesehenen Ausnahmeindikation stellt aufgrund der mit der Verordnung von Evolocumab verbundenen erheblichen Mehrkosten eine Praxisbesonderheit für den Vertragsarzt dar. Gleichwohl werden in der Versorgungsrealität angesichts der Kosten von Evo-</p>	<p>Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Evolocumab für die beschriebene Patientengruppe unter hohem Risiko mit therapierefraktären Verläufen auf dafür spezialisierte Fachärzte einzuschränken. Der G-BA kommt jedoch den vorgebrachten Einwänden in Teilen nach und nimmt eine Öffnung der Regelung dahingehend vor, dass nur die Einleitung und Überwachung der Therapie durch die genannten Fachärzte erfolgen muss. Damit können Folgeverordnungen im hausärztlichen Bereich auch z.B. durch Fachärzte für Allgemeinmedizin erfolgen. Darüber hinaus werden Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie mit aufgenommen.</p> <p>Im Beschluss ist hinreichend klar formuliert, welche Patienten von dem Verordnungs Ausschluss ausgenommen sind. Einer weiteren Klarstellung bedarf es dazu nicht.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>locumab und der Verordnungsbeschränkung Regressängste in der Ärzteschaft entstehen, die dazu führen könnten, dass viele Patienten trotz der bei ihnen bestehenden Ausnahmeindikation keine entsprechende Verordnung erhalten werden. Dem sollte entgegen gewirkt werden, um die ordnungsgemäße Erfüllung der Leistungsansprüche der GKV-Versicherten zu gewährleisten. Um dieses Ziel zu erreichen, muss für den Vertragsarzt hinreichend deutlich werden, dass er bei indikationsgerechter Verordnung von Evolocumab keinen Arzneimittelregress zu befürchten hat.</p> <p>Beispielsweise kann dies dadurch geschehen, dass in der Verordnungsbeschränkung ausdrücklich klargestellt wird, dass eine Verordnung von Evolocumab in der Ausnahmeindikation als wirtschaftlich anzusehen ist, da es keine vergleichbare Therapiealternative gibt.</p>	<p>Die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V liegt nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

S.2, Z.10	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Festlegung auf eine über <b>12 Monate dokumentierte maximale diätetische und medikamentöse lipidsenkende Therapie</b> ist nicht ohne weiteres nachvollziehbar. Im Rahmen der Statin-Behandlung kann davon ausgegangen werden, dass die maximale Wirkung innerhalb von wenigen Wochen eintritt (i), sodass der behandelnde Arzt sehr viel schneller in der Lage ist, zu beurteilen, ob die verordnete lipidsenkende Therapie zum Erreichen des angestrebten LDL-C-Zielwertes führt. Selbst wenn, z.B. bei Patienten mit einer Statinintoleranz, verschiedene Dosierungen und Präparate durch den behandelnden Arzt verschrieben werden, ist dies innerhalb weniger Monate möglich. Dies bedeutet in der Konsequenz, dass es während der hier geforderten 12 Monate gerade bei Hochrisikopatienten mit Statinintoleranz zu einer weiteren Progression der Atherosklerose kommt, die durch eine stärkere LDL-C-Senkung hätte verhindert werden können (ii). Hinzu kommt, dass bei Patienten, die Statine prinzipiell vertragen, mit der initialen Statindosis bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht wird und die Erfolgsaussichten einer weiteren The-</p>	<p>Der G-BA sieht es als sachgerecht an, auf die LDL-Apheresebehandlung als Vergleichsmaßstab abzustellen. Sie wurde auch im Verfahren nach § 35a SGB V als „ultima ratio“ für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht mehr infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Eine Dokumentationsfrist von 12 Monaten entspricht der geltenden Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Anlage I Nr. 1. Zur weiteren Angleichung und um gegebenenfalls erforderlichen Ausnahmeentscheidungen von dieser Vorgabe Rechnung zu tragen, wird das Wort „grundsätzlich“ eingefügt. Darüber hinaus ergibt sich keine Änderung.</p> <p>Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine chronische und bei Feststellung der Indikation zur LDL-Apherese häufig bereits länger bekannte und medikamentös therapierte Erkrankung handelt.</p>
--------------	---	---

	<p>rapieeskalation sehr schnell deutlich geringer werden. Für die Verdopplung der Statindosis ist – gemäß der „Rule of six“ - eine geringere absolute LDL-C-Senkung und damit verbunden auch eine geringere Risikoreduktionen zu erwarten (iii).</p> <p>Man kann bezweifeln, ob es wirklich sachgerecht sein kann, eine Verordnung davon abhängig zu machen, dass der Patient über 12 Monate eine offenkundig unzureichende Therapie erhält, die den Patienten bereits Nebenwirkungen ausgesetzt hat und fortgesetzt aussetzt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>[...] Der Verordnungsausschluss gilt nicht für Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von <b>6 Monaten</b> dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann [...]</p>	
<p>S.2 Z.16</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Ersichtlich stammt die Vorgabe der Forderung nach einer „12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie“ aus der Methodenrichtlinie des G-BA zur Apherese (iv).</p> <p>Jedoch lässt sich die Situation bei der Apherese nicht unmittelbar mit der Situation bei Evolocumab vergleichen. Die Evidenz der Apherese basiert nicht auf prospektiven placebokontrollierten Studien, da solche Studien unter ethischen Gesichtspunkten nicht durchführbar sind. Die Wirksamkeit und Sicherheit mit positivem Nutzen-Risiko der PCSK9-Hemmer zur Senkung des LDL-C ist</p>	<p>Beim vorliegenden Beschluss handelt es sich um eine Verordnungseinschränkung aufgrund von Unwirtschaftlichkeit.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen ausgeführt, ist eine ausschließlich an den Jahrestherapiekosten der anderen medikamentösen Lipidsenker ausgerichtete Bestimmung des Erstattungsbetrages vorliegend nicht möglich, weil die Versorgung der in dem Ausnahmetatbestand zur Verordnungseinschränkung näher definierten relevanten Patientengruppe nicht ausschließlich mit medikamentösen Lipidsenkern erfolgen kann, sondern mit anderen therapeutischen Optionen wie u.a. der LDL-Apherese.</p> <p>Insofern ist es sachgerecht, grundsätzlich auf die LDL-Apherese abzustellen. Sie wurde auch im Verfahren nach § 35a SGB V als</p>

<p>aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung unstrittig. Auch rechtlich besteht ein klarer Unterschied, denn bei Evolocumab geht es um die (rechtfertigungsbedürftige) <b>Beschränkung</b> eines grundsätzlich erstattungsfähigen Arzneimittels, während es bei der Apherese um die <b>zusätzliche Aufnahme</b> einer grundsätzlich nicht erstattungsfähigen Behandlungsmethode in den Leistungskatalog der GKV ging. Auch deshalb erscheint es nicht sachgerecht, die Leistungshürden für die Apherese-Behandlung gleichlautend auf den Ausnahmetatbestand der Verordnungsbeschränkung für Evolocumab zu übertragen.</p> <p>Darüber hinaus kann es eine Vielzahl von Gründen geben, die beim konkreten Patienten nicht zur Anwendung der Apherese führen, die aber nichts mit den Kriterien der Methodenrichtlinie zu tun haben. Die formale Anbindung an die Apherese-Richtlinie birgt daher in der Versorgungsrealität die Gefahr, dass nur denjenigen Patienten eine Evolocumab-Therapie angeboten wird, die auch tatsächlich die Apherese bisher erhalten haben. Dies kann in keinem Fall die Intention der vorliegenden Verordnungseinschränkung sein.</p> <p>Die Patienten, bei denen bisher die Apherese als Ultima Ratio genehmigt und begonnen wurde stellen aber nur einen kleineren Anteil der therapierefraktären Patienten dar. Um also wirklich sicherzustellen, dass die relevante Patientengruppe in der Versorgungsrealität die für sie notwendige Therapie erhält, sollte in der Formulierung des Ausnahmetatbestandes die formale Anbindung an die Voraussetzungen der Apherese gemäß der Methodenrichtlinie des G-BA vermieden werden oder zumindest so klar formuliert werden, dass die Interpretation ausgeschlossen wird, es handele sich vor allem um Patienten, die bereits apheresiert würden.</p> <p>Wir schlagen daher vor, den expliziten Bezug zur Apherese-Indikation zu streichen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>„ultima ratio“ für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht mehr infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus der Formulierung „...und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht“ kann nicht abgeleitet werden, dass bei jedem Patienten, bei dem eine Indikation für die LDL-Apherese besteht auch tatsächlich dieses Verfahren durchgeführt wird bzw. werden kann, weil z.B. patientenindividuelle Gründe einer solchen Behandlung entgegenstehen können.</p> <p>Dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab mit der Zulassung belegt ist, bedeutet nicht, dass das Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen hat. Der G-BA ist zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der für die verschiedenen Patientengruppen bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist. Auch stehen Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten aus.</p>
---	---

	<p>Dies gilt nicht für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder</li> <li>- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von <b>6 Monaten</b> dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann. <del>und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.</del></li> </ul>	
<p>S.2 Z.26</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Ziel des vorliegenden Entwurfs zur Verordnungsbeschränkung ist es, die Verordnung von Evolocumab zum Listenpreis - und später zum Erstattungsbetrag - auf diejenige Patientenpopulation zu beschränken, die mit der kostengünstigeren Therapie nicht mehr ausreichend behandelt werden kann. Dies entspricht dem Wirtschaftlichkeitsprinzip. Danach sind kostenaufwendige Therapien nur dann ausgeschlossen, wenn gleichgeeignete kostengünstigere Therapien zur Verfügung stehen.</p> <p>Wir sehen die Einschränkung der Verordnungsmöglichkeit von Evolocumab auf wenige Facharztgruppen als nicht zwingend geboten an.</p> <p>In Anlage III der Arzneimittelrichtlinie (v) gibt es bisher nur zwei Beispiele, in denen die Verordnungsmöglichkeit auf bestimmte Facharztgruppen eingeschränkt ist, nämlich bei „Mitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit“ und bei „Stimulantien, z.B. P Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel“.</p> <p>In beiden Fällen erfolgt die Verordnungseinschränkung ausdrück-</p>	<p>Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Evolocumab für die beschriebene Patientengruppe unter hohem Risiko mit therapierefraktären Verläufen auf dafür spezialisierte Fachärzte einzuschränken. Der G-BA kommt jedoch den vorgebrachten Einwänden in Teilen nach und nimmt eine Öffnung der Regelung dahingehend vor, dass nur die Einleitung und Überwachung der Therapie durch die genannten Fachärzte erfolgen muss. Damit können Folgeverordnungen im hausärztlichen Bereich auch z.B. durch Fachärzte für Allgemeinmedizin erfolgen. Darüber hinaus werden Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie mit aufge-</p>

lich nicht aus Gründen der Wirtschaftlichkeit sondern aufgrund medizinisch therapeutischer Erwägungen. Die Sinnhaftigkeit der Einschränkung auf bestimmte Facharztgruppen ergibt sich aus der besonderen Situation der dort betroffenen Patienten und der Abwägung der Vor- und Nachteile der Therapiemöglichkeiten. Die Hypercholesterinämie als Grunderkrankung ist - auch in ihren schweren Verlaufsformen – einfach zu diagnostizieren und zu behandeln. Auch die Therapie mit einem PCSK9-Antikörper wie Evolocumab stellt keine besonderen Anforderungen an den behandelnden Arzt. PCSK9-Antikörper sind einfach selbst vom Patienten subkutan zu injizieren und haben ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau, das kein besonderes Sicherheits-Monitoring des Patienten erfordert (siehe Fachinformation).

Natürlich könnte es im Sinne einer qualitätsgesicherten Anwendung eines PCSK9-Antikörpers zielführend sein, die Erstverordnung des Antikörpers auf Ärztinnen und Ärzte zu beschränken, die in der Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen besonders erfahren sind.

Wir halten es darüber hinaus für medizinisch nicht nachvollziehbar und auch nicht sachgerecht, dass hausärztlich tätige Internisten und Allgemeinmediziner kategorisch von der Möglichkeit, Evolocumab zu verordnen, ausgeschlossen werden sollen. Fachärzte für Innere Medizin haben klar die fachliche Qualifikation zu diagnostizieren, wann ein Patient therapierefraktär ist, um danach eine **Erst**verordnung vorzunehmen. Eine **Weiter**verordnung durch Allgemeinmediziner und Praktiker sollte möglich sein, insbesondere im Hinblick auf eine qualitätsgerechte wohnortnahe Versorgung der Patienten. Darüber hinaus sollte in der Aufzählung der Facharztgruppen, denen eine Erstverordnung erlaubt ist Lipidologen aufgenommen werden.

Vorgeschlagene Änderung:

**Eine Erstverordnung des** Arzneimittels und damit die Entscheidung in Bezug auf die definierte Patientenpopulation darf nur durch

nommen.

Der G-BA sieht damit das Spektrum der von der Regelung umfassten Facharztgruppen für diese spezielle Patientengruppe als ausreichend an.

„Lipidologe“ ist keine anerkannte Facharztbezeichnung. Die auf diesem Gebiet tätigen Ärzte sind sowohl durch die im Beschluss aufgenommenen Facharztbezeichnungen als auch zusätzlich durch die Beschreibung „an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte“ umfasst.

	Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen, <b>Lipidologen und Internisten</b> oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.	
--	---	--

## Literaturverzeichnis

- (1) Lennernäs H, et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of the HMG-CoA Reductase Inhibitors. Clin Pharmacokinet 2012;32(5):403-25.
- (2) O'Keefe Jr JH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004 Jun 2;43(11):2142-6.
- (3) [http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF\\_Kurzversion/Fettstoffwechselstoerungen\\_k.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF_Kurzversion/Fettstoffwechselstoerungen_k.pdf)
- (4) <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/>
- (5) <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/16/>

### 3.3 Stellungnahme der Firma Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 04. März 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Evolocumab / Repatha® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

Am 17.02.2016 wurde im Bundesanzeiger die Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) vom 9. Februar 2016 veröffentlicht. Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 9. Februar 2016 beschlossen, das folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten: „Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab“.

Mit der Veröffentlichung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, das selbst bzw. über konzernverbundene Unternehmen Substanzen aus dem gleichen Indikationsgebiet vertreibt, die der G-BA auch als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert hat.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgendem Punkten Stellung.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch wenn wir Verständnis für das geplante Vorgehen in diesem speziellen Sonderfall haben - unter anderem, da die LDL-Apherese eine sehr aufwendige und für die betroffenen Patienten invasive Behandlungsmethode darstellt - sehen wir folgende grundsätzliche Problemstellung:</p> <p>Basierend seinem Beschluss vom 09.03.2016 kommt der G-BA zur fiktiven Annahme, dass es unmöglich sei, die Wirtschaftlichkeit durch einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V herzustellen.</p> <p>Ob dies tatsächlich so ist, kann aus unserer Sicht aber frühestens nach der Entscheidung der Schiedsstelle festgestellt werden. Die fiktive Annahme ist unseres Erachtens nach für einen so tiefen Eingriff eines Erstattungsausschlusses nicht hinreichend.</p> <p>Der Gesetzgeber hat mit dem Schiedsstellenverfahren explizit ein Instrument geschaffen, das einen Interessenausgleich schaffen soll, wenn die Verhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer über einen Erstattungsbetrag nicht erfolgreich sind.</p> <p>Auch wenn es im konkreten Fall weiterhin vorgesehen ist, die Schiedsstelle beteiligen zu können, so schränkt es deren Einflussmöglichkeiten des Interessenausgleichs deutlich ein, da dieser nur noch für die erstattungsfähige Subpopulation hergestellt werden kann.</p> <p>Ferner erscheint uns das Vorgehen aufgrund der Limitationen in der Umsetzung nicht zielführend und in den meisten Fällen nicht praktikabel:</p>	<p>Die Verordnungseinschränkung von Evolocumab steht mit den gesetzlichen Vorgaben in § 92 Abs.2 Satz 11 SGB V in Einklang.</p> <p>Sofern die Vorschrift bestimmt, dass der G-BA die Verordnung eines Arzneimittels nur einschränken oder ausschließen kann, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach § 35 SGB V oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V hergestellt werden kann, kann daraus nicht geschlossen werden, dass der Gesetzgeber das Instrument der Verordnungsbeschränkung von Arzneimitteln aus Gründen der Wirtschaftlichkeit in ein strenges Nachrangverhältnis zu den Regulierungsinstrumenten der Vereinbarung von Erstattungsbeträgen nach § 130b SGB V und der Festsetzung Festbeträgen nach § 35 SGB V stellen wollte. Mit anderen Worten: Erst muss die erfolglose Ausschöpfung dieser Maßnahmen zur Herstellung einer wirtschaftlichen Verordnung des Arzneimittels positiv festgestellt werden, bevor der G-BA das Instrument der Verordnungsbeschränkung anwenden darf.</p> <p>Die Formulierung „...hergestellt werden kann.“ rechtfertigt vielmehr die Schlussfolgerung, dass der G-BA zu einer prognostischen Einschätzung zur Eignung von Festbetrag und Erstattungsbetrag zur Herstellung der Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels berechtigt ist, bevor die Vereinbarungspartner nach § 130b SGB V sich über einen Erstattungsbetrag geeinigt oder die Schiedsstelle nach § 130b Abs.4 SGB V einen Erstattungsbetrag festgesetzt hat. Diese Auslegung gebietet der hohe Rang des Wirtschaftlichkeitsgebotes (vgl. hierzu BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/11 R, zitiert nach <a href="http://www.bsg.bund.de">www.bsg.bund.de</a>, Rn. 28), zu dessen Umsetzung und Konkretisierung der Gesetzgeber den G-BA zum Erlass</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Unklar bleiben die Kriterien, basierend auf denen der G-BA grundsätzlich zu der Einschätzung kommt, dass ein Erstattungsbetrag vermutlich nicht vereinbart werden kann. Der relative Preisunterschied zwischen den Therapien ist z.B. ungeeignet, da in vielen Krankheitsbildern die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) generisch ist, so dass die relativen Unterschiede der Tagestherapiekosten zwischen der zVT (z.B. oft im Cent-Bereich) und dem neuen Arzneimittel (z.B. im Euro-Bereich) ausgeprägt sind (1).</p>	<p>der Arzneimittel-Richtlinie beauftragt hat. Die mit dem gesetzlichen Richtlinienauftrag in § 92 Abs.1 SGB V verbundene Gewährleistungsfunktion für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung berechtigt somit den G-BA, durch den Erlass von Richtlinien im Vorfeld von Vereinbarungen über einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V Grundlagen für einen funktionsadäquaten Einsatz dieses Instruments zu schaffen, sofern dies durch die Umstände des Einzelfalles geboten ist. Vor diesem Hintergrund war der G-BA berechtigt, bereits ein Verfahren zur Verordnungsbeschränkung von Evolocumab einzuleiten. Wie bereits ausführlich in den Tragenden Gründen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens dargelegt worden ist, kann im Zeitpunkt der Beschlussfassung über eine Verordnungsbeschränkung von Evolocumab davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff kein Erstattungsbetrag vereinbart werden kann, der Mehrkosten im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt. Da für Evolocumab in dem mit anderen medikamentösen Lipidsenkern gemeinsamen Anwendungsgebiet kein Zusatznutzen nachgewiesen ist, würde ein oberhalb der Jahrestherapiekosten für diese Wirkstoffe vereinbarter Erstattungsbetrag in der Regel zur Unwirtschaftlichkeit von Evolocumab im Verhältnis zu den anderen medikamentösen Lipidsenkern führen.</p> <p>Denn Arzneimittel, die über das Maß des Notwendigen hinausgehen oder unwirtschaftlich sind, weil sie gegenüber gleich geeigneten, ausreichenden und erforderlichen Mitteln teurer sind, sind aus dem Leistungskatalog der GKV grundsätzlich ausgeschlossen (vgl zur Regelungskonzeption für Arzneimittel BSGE 95, 132 RdNr 17 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3, RdNr 24 mwN).</p> <p>Der Nachweis der Wirtschaftlichkeit bedingt im Sinne des Minimalprinzips den Beleg, dass bei Existenz verschiedener gleich zweckmäßiger und notwendiger Behandlungsmöglichkeiten die Kosten für den glei-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Der G-BA trifft die Verordnungsausschlüsse basierend auf den Studienergebnissen zu überwiegend post-hoc gebildeten Subpopulationen. Das IQWiG beschreibt die Probleme dazu in seinem Methodenpapier (2):</p> <p>„Subgruppenanalysen werden in der methodischen Literatur sehr kritisch diskutiert [22,429]. Die Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Studienebene wird im Wesentlichen durch 3 Aspekte erschwert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Beweischarakter: Subgruppenanalysen werden selten a priori geplant und sind selten Bestandteil des Studienprotokolls (ggf. auch von Amendments). Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.</li> <li>• Multiples Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die</li> </ul>	<p>chen zu erwartenden Erfolg geringer oder zumindest nicht höher sind (vgl zB BSGE 97, 190 = SozR 4-2500 § 27 Nr 12, RdNr 26; BSGE 97, 133 = SozR 4-2500 § 139 Nr 2, RdNr 40; BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 70; Hauck, SGB 2010, 193, 197 f mwN).</p> <p>An die Beachtung dieser Grundsätze ist auch die Schiedsstelle nach § 130b Abs.4 SGB V gebunden.</p> <p>Der G-BA ist zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist. Neben anderen Aspekten wie der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer fehlenden Flexibilität der Dosierungen war die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend. Teilweise lagen auch gar keine direkt vergleichenden Studien vor. Insofern stehen die Gründe für den nicht belegten Zusatznutzen nicht in Zusammenhang mit der Methodik von Subgruppenanalysen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde [67].“</li> </ul> <p>Da ein Verordnungsauusschluss ein schwererer Eingriff ist als die Verpflichtung zur Verhandlung eines (Mischpreis-) Erstattungsbeitrags, bedarf er einer besonders belastbaren Rechtfertigung. Diese liegt aber in Anbetracht der vorstehend geschilderten Probleme der Subgruppenanalysen nicht vor.</p> <p>3. Dass kein Zusatznutzen belegt ist, bedeutet nicht, dass die Therapie schlechter ist als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stellt der G-BA in den tragenden Gründen ebenfalls fest („Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Evolocumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen im Sinne des § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 Alt. 2 SGB V i.V.m. 4.Kapitel § 11 Abs.2 VerFO verfügen.“). Der Verordnungsauusschluss schränkt damit die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen der behandelnden Ärzte ein, ohne das zum gegenwärtigen Zeitpunkt</p>	<p>Der G-BA hat in den Tragenden Gründen dargelegt, warum es als ausgeschlossen angesehen werden kann, dass im Ergebnis ein Erstattungsbeitrag vereinbart wird, der die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die medikamentösen Lipidsenker nicht übersteigen wird. Unter diesem Gesichtspunkt würde die Versorgung von Patienten mit Evolocumab, bei denen als Therapiealternative medikamentöse Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den genannten Bedingungen für Evolocumab vereinbarten Erstat-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>feststehen kann, dass dies notwendig wäre, weil weder betroffene pharmazeutische Unternehmer gemeinsam mit dem GKV-Spitzenverband noch die Schiedsstelle einen sachangemessenen Erstattungsbetrag vereinbaren bzw. festsetzen könnten. Die Verhandlung eines wirtschaftlichen Mischpreises würde dagegen das Therapiespektrum im Interesse von Ärzten und Patienten erhalten.</p>	<p>tungsbetrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Der G-BA hält daher eine Verordnungseinschränkung von Evolocumab gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 Alt. 2 SGB V für gerechtfertigt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Pharma Fakten. Unstimmigkeiten in der frühen Nutzenbewertung, Schwerer Stand für Antidiabetika2015. Available from: <https://www.pharma-fakten.de/news/details/147-schwerer-stand-fuer-antidiabetika/>.
2. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.20152015. Available from: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).

### 3.4 Stellungnahme der Firma Teva GmbH

Datum	<< 08.März.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Evolocumab/ Repatha® >>
Stellungnahme von	<< Teva GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Teva GmbH äußert sich zur Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab, als pharmazeutisches Unternehmen das mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist.</p> <p>Für Evolocumab sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung, andere Lipidsenker als Monotherapie und die LDL-Apherese. Die Kosten für die Therapie mit der LDL-Apherese liegen dabei deutlich höher als die Kosten der alternativen Therapien zur Lipidsenkung. In der Empfehlung des IQWiG zur Nutzenbewertung von Evolocumab wurde kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. In den tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verordnungseinschränkung gilt der Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten ebenfalls als nicht belegt.</p> <p>Die Verordnungseinschränkung wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss begründet, indem das Behandlungsziel in der definierten Patientenpopulation mit Lipidsenkern im Vergleich zu Evolocumab ebenso zweckmäßig aber kostengünstiger zu erreichen ist. Bei der Betrachtung der Verordnungseinschränkung von Evolocumab wird deutlich dass dieser Ausschluss aus wirtschaftlichen Gründen getätigt wurde und nicht auf Basis eines geringeren Nutzens der Therapie gegenüber bestehender Behandlungsmöglichkeiten.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evolocumab ist in der Patientenpopulation bei denen ausschließlich die Therapie der LDL-Apherese indiziert ist weiterhin verordnungsfähig. Dies sind Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie sowie Patienten bei denen andere Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.</p> <p>Nach §92 Absatz 2 Satz 11 SGB V kann eine Verordnungseinschränkung oder ein Verordnungs Ausschluss angeordnet werden, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach §35 SGB V oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags nach §130b SGB V hergestellt werden kann. Nach Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses scheint die Vereinbarung eines wirtschaftlichen Erstattungsbetrags nicht möglich, da die Vereinbarungspartner keinen Erstattungsbetrag vereinbaren könnten, der Mehrkosten von Evolocumab im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt. Es wird daher davon ausgegangen dass Jahrestherapiekosten von Evolocumab auf dem Kostenniveau von Lipidsenkern nicht zu einer Einigung führen.</p> <p>Im Hinblick auf vorherige Nutzenbewertungsverfahren bei denen wie im Falle von Evolocumab kein Zusatznutzen aufgrund einer unzureichenden Datenlage ausgesprochen wurde und es aufgrund der niedrig preisigen Vergleichstherapie auch zu keinem wirtschaftlichen Erstattungspreis kommen konnte wurde keine Verordnungseinschränkungen veranlasst. Dies führte beispielsweise im Falle des Epilepsie Medikaments Retigabin zu einem Opt- Out des pharmazeutischen Unternehmers [1]. Auch für Retigabin gab es sehr unterschiedliche Jahrestherapiekosten der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (66,65 € - 2.725,89 €) [1]. Gegebenenfalls hätte der Ansatz einer Verordnungseinschränkung in diesem Fall dazu beigetragen diese Therapieoption den Patienten weiterhin zur Verfügung zu stellen. Fraglich ist daher welche Kriterien</p>	<p>Ein nicht belegter Zusatznutzen im Vergleich zur (ggf. niedrigpreisigen) Vergleichstherapie rechtfertigt nicht in jedem Fall einen Verordnungs ausschluss wegen Unwirtschaftlichkeit, denn es kann in diesen Fällen ein Erstattungsbetrag in Höhe der zweckmäßigen Vergleichstherapie verhandelt bzw. festgesetzt werden. Der G-BA entscheidet unter Prüfung der jeweiligen Fallkonstellation.</p> <p>Eine ausschließlich an den Jahrestherapiekosten der anderen medikamentösen Lipidsenker ausgerichtete Bestimmung des Erstattungsbetrages ist im vorliegenden Fall jedoch nicht möglich, weil die Versorgung der in dem Ausnahmetatbestand zur Verordnungseinschränkung näher definierte relevante Patientengruppe nicht ausschließlich mit me-</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angesetzt werden um im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens eine Verordnungseinschränkung aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten zu veranlassen.</p> <p>Die vorliegende Änderung der Arzneimittelrichtlinie stellt die erste Verordnungseinschränkung auf Grundlage einer Nutzenbewertung dar. Aus dem Beschluss sowie den dazu gehörigen tragenden Gründen zu den Verordnungseinschränkungen von Evolocumab wird nicht ersichtlich auf welchen Kriterien, insbesondere in diesem Therapiegebiet, die Entscheidung der Verordnungseinschränkung beruht. Im Hinblick auf vorherige und zukünftige Verfahren bei denen die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag scheiterten/ bzw. scheitern könnten, wäre eine Offenlegung der Kriterien zur Auswahl von Indikationsgebieten für die eine Verordnungseinschränkung in Frage kommt wünschenswert.</p>	<p>dikamentösen Lipidsenkern erfolgen kann, sondern mit anderen therapeutischen Optionen wie u.a. der Lipidapherese. Da dieser wesentliche Gesichtspunkt von den Vertragspartnern berücksichtigt und bei der preislichen Bemessung eines Erstattungsbetrages gewürdigt werden müsste, kann es als ausgeschlossen angesehen werden, dass im Ergebnis ein Erstattungsbetrag vereinbart wird, der die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die medikamentösen Lipidsenker nicht übersteigen wird. Unter diesem Gesichtspunkt würde die Versorgung von Patienten mit Evolocumab, bei denen als Therapiealternative Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den vorstehenden Bedingungen für Evolocumab vereinbarten Erstattungsbetrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Zusammengekommen hält es der G-BA daher für gerechtfertigt, die Verordnung von Evolocumab einzuschränken.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

Stellungnahmeverfahren zum Thema Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) Anlage III: Evolocumab

N r.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	GKV-Spitzenverband
	TI:	Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V
	SO:	<a href="https://www.gkvspitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt_verhandlungen_nach_amnog/erstattungsbetragsverhandlungen_nach___130b_sgb_v/wirkstoff_158914.jsp">https://www.gkvspitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt_verhandlungen_nach_amnog/erstattungsbetragsverhandlungen_nach___130b_sgb_v/wirkstoff_158914.jsp</a>

### 3.5 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI e. V.)

Datum	09.03.2016
Stellungnahme zu	Evolocumab
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI e. V.)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll um:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nummer 35a Evolocumab</li> </ul> <p>ergänzt werden.</p> <p>Hierzu möchte der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI e. V.) wie folgt Stellung nehmen.</p> <p><u>Vergleichbarer Nutzen als Voraussetzung der Verordnungseinschränkung wegen Unwirtschaftlichkeit nicht ausreichend gesichert</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat parallel zu einem noch nicht abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Evolocumab ein Verfahren zur Verordnungseinschränkung wegen Unwirtschaftlichkeit für diesen Wirkstoff angestoßen.</p> <p>Den Tragenden Gründen ist zu entnehmen, dass <i>„der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen [kann], wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.“</i></p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Voraussetzung ist nach Auffassung des BPI nicht erfüllt.</p> <p>Im vorliegenden Fall liegen Studiendaten vor, bei denen zum jetzigen Zeitpunkt ein Mehrwert für die Therapie aus deutlichen Absenkungen des LDL-Cholesterol-Blutspiegels abgeleitet wird. Seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurden die zugrundeliegenden Studien bereits aus methodologischen Gründen abgelehnt, der Wert der LDL-Cholesterol-Senkung wurde in der Anhörung zur frühen Nutzenbewertung für Evolocumab unter Einbeziehung von Klinikern aus der Praxis aber breit diskutiert. Dessen Bedeutung für die Therapie der betroffenen Patienten und die Therapieentscheidungen der behandelnden Ärzte wurde in der Anhörung seitens der klinisch tätigen Ärzte betont.</p> <p>Im Ergebnis dieser Diskussion und unter Berücksichtigung der im Beschluss zur Verordnungseinschränkung wegen Unwirtschaftlichkeit bereits vorausgenommenen, aber erst am 9. März 2016 getroffenen Plenumsentscheidung des G-BA, dem Arzneimittel keinen Zusatznutzen zusprechen zu wollen, ist ein Verordnungsauusschluss wegen Unwirtschaftlichkeit zu diesem frühen Zeitpunkt aus Sicht des BPI mit Blick auf die Patientenversorgung nicht sachgerecht.</p> <p>Das Ergebnis, dass eine Zusatznutzen nicht belegt ist, stützt sich insbesondere auf die Tatsache, dass die vorhandene Studiensituation seitens des IQWiG und – wie die Einleitung dieses Stellungnahmeverfahrens wohl zeigt – auch des G-BA nicht als hinreichend erachtet wird, einen Zusatznutzen festzustellen. Dies heißt aber keinesfalls, dass ein solcher nicht besteht.</p>	<p>Der G-BA ist zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist. Neben anderen Aspekten wie der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer fehlenden Flexibilität der Dosierungen war die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend. Teilweise lagen auch gar keine direkt vergleichenden Studien vor. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Insofern sieht der G-BA nach Auswertung des vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials eine Verordnungseinschränkung aufgrund von Unwirtschaftlichkeit als gerechtfertigt an.</p> <p>Der G-BA trifft seine Entscheidungen auf der Grundlage des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die eine Neubewertung erforderlich machen, wird der G-BA diese im Hinblick auf mögliche Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie prüfen.</p> <p>Im Übrigen wird auf die Beschlussbegründung in den Tragenden Gründen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So heißt es in den Tragenden Gründen: <i>„Nach Auswertung des zu Evolocumab vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Evolocumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen im Sinne des § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 Alt. 2 SGB V i.V.m. 4.Kapitel § 11 Abs.2 VerfO verfügen. Für Evolocumab ist der Zusatznutzen nicht belegt.“</i></p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass Verordnungsausschluss bzw. -einschränkung – egal ob dieser wegen Unwirtschaftlichkeit oder Unzweckmäßigkeit erfolgt – ein „scharfes Schwert“ sind, da die Versorgung der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung, für die eine Zulassung erteilt wurde, deutlich eingeschränkt wird. Der Einsatz eines solch „scharfen Schwertes“ zu einem Zeitpunkt, zu dem eine Beurteilung der Evidenzsituation zumindest unklar ist, ist aus Sicht des Verbandes äußerst kritisch zu beurteilen und allenfalls für ausgesprochene Sonderkonstellationen denkbar, die entsprechend begründet werden.</p> <p>Ein Beschluss über eine Verordnungseinschränkung kann nur auf einer profunden Evidenzsituation aufbauend getroffen werden, aus der heraus ein vergleichbarer diagnostischer oder therapeutischer Nutzen, der Grundvoraussetzung für eine Verordnungseinschränkung oder einen</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verordnungsausschluss wegen Unwirtschaftlichkeit wäre, als gesichert anzusehen ist. Dies ist im vorliegenden Fall nicht gegeben. Es ist dem G-BA vielmehr bekannt, dass derzeit Studien laufen, die Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten für den Wirkstoff Evolocumab liefern werden. Bereits die Bewertung der derzeitigen Studienlage hat in der Fachöffentlichkeit zu dem Ergebnis geführt, dass dem Wirkstoff Evolocumab ein hohes Innovationspotenzial zugesprochen wird<sup>1</sup>. Ebenfalls könnten die ausstehenden Studiendaten im Ergebnis teilweise auch für Indikationsanteile zum Nachweis eines Zusatznutzens führen, die derzeit von der vorgesehenen Verordnungseinschränkung betroffen sind.</p> <p><b>Der BPI hält vor diesem Hintergrund die Voraussetzung, dass ein vergleichbarer therapeutischer Vorteil besteht, für nicht ausreichend gesichert, um auf der Basis zu einem derart frühen Zeitpunkt eine weitgehende Verordnungseinschränkung vorzunehmen.</b></p> <p>Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass im Hinblick auf die Zulassungspopulation für die von der Verordnungseinschränkung betroffenen Patientenpopulationen keine weitere Evidenz aus der täglichen Anwendung mehr gewonnen werden könnte. Dies ist zu einem derart frühen Zeitpunkt aus Sicht des Verbandes aus der Versorgungsperspektive schädlich. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass bei dieser Frage aus</p>	

<sup>1</sup> bspw. Pharmazeutische Zeitung Online, Neuer First-in-Class-Lipidsenker, <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59946>, letzter Zugriff 09.03.16

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Tragenden Gründen keine Abwägung erkennbar ist, welche Risiken in der Versorgung entstehen, wenn Patienten, denen Evolocumab helfen könnte, das Arzneimittel wegen der Verordnungseinschränkung nicht mehr erhalten werden.</p>	
<p><u>Zusatznutzenbewertung wegen abweichender gesetzlicher Zweckbestimmung und mangelnder klinischer Perspektive zur Rechtfertigung einer Verordnungseinschränkung nicht geeignet</u></p> <p>Das Verfahren zur Verordnungseinschränkung stützt sich im Wesentlichen auf die Bewertung des Zusatznutzens durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen im Rahmen der Frühen Zusatznutzenbewertung im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch V. Dessen Bewertung ist zusammen mit den Ergebnissen des Stellungnahmeverfahrens eine der Grundlagen für die Beschlussfassung des G-BA.</p> <p>Die frühe Zusatznutzenbewertung des AMNOG dient dem Gesetz nach als Hilfsmittel für die späteren Erstattungsbeitragsverhandlungen des pharmazeutischen Unternehmens mit dem GKV-Spitzenverband. Eine Zusatznutzenbewertung ist im AMNOG-Prozess grundsätzlich nachrangig vorgesehen. Sie findet nur statt, wenn eine Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs in das Festbetragssystem nicht erfolgen kann. Für die Eingruppierung eines Wirkstoffs in das Festbetragssystem ist eine Zusatznutzenbewertung im Sinne des AMNOG aber gesetzessystematisch gar nicht relevant.</p> <p>Dieser Sachverhalt verdeutlicht, dass mit dem AMNOG ein System</p>	<p>Der Einwand ist unbegründet. Es gibt in den gesetzlichen Grundlagen keinen Anhalt dafür, dass der G-BA nicht berechtigt wäre, das Ergebnis einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Anlass zu nehmen, ein in diesem Verfahren bewertetes Arzneimittel in seiner Verordnungsfähigkeit zu beschränken. Die im Gesetz festgelegten verfahrensrechtlichen Vorkehrungen zur Beschränkung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach § 92 Abs.1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V (Durchführung eines weiteren Stellungnahmeverfahrens) gewährleisten eine umfassende Bewertung der Sachgerechtigkeit einer Ordnungsbeschränkung eines Arzneimittels auch mit Blick auf die Folgen einer solchen Maßnahme für die Versorgung.</p> <p>Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist unter dem Gesichtspunkt der verfahrensrechtlichen Anforderungen an das einer Bewertung zugrunde zu legende wissenschaftliche Erkenntnismaterial, dessen Bewertung sowie der Beteiligung von stellungnahmeberechtigten Organisationen nicht weniger fundiert als herkömmlich durchgeführte Nutzenbewertungsverfahren. Die differenzierten Regelungen in § 35a SGB V und der AM-NutzenV zur Bewertung des Nutzens bzw. des Zusatznutzens eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verdeutlichen zugleich, dass die gesetzliche Zwecksetzung der Nutzenbewertung darin besteht, den an der Arzneimittelversorgung in</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>etabliert wurde, dass der Kostensteuerung dient. Auch die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA dient diesem Zweck als eines von mehreren Hilfsmitteln für die Erstattungsbetragsverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband für die Fälle, in denen die vorrangig zu betrachtende Einordnung in das Festbetragsystem nicht möglich ist.</p> <p><b>Aus den Ergebnissen der Zusatznutzenbewertung nun derart folgenschwere Entscheidungen für die Patientenversorgung abzuleiten, überdehnt die Bedeutung der Zusatznutzenbewertung in unzulässiger Weise. Hierzu wären im Bewertungsprozess neben einer vorwiegend epidemiologischen Perspektive deutlich umfassender als es aktuell erfolgt auf die klinische Perspektive einzugehen.</b></p> <p>Kurz gesagt: Die Zusatznutzenbewertung ist für etwas anderes vorgesehen, als auf ihrer Basis Versorgungseinschränkungen zu legitimieren.</p>	<p>der gesetzlichen Krankenversicherung beteiligten Personen fundierte Entscheidungsgrundlagen über die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Zudem hat der Gesetzgeber das Wirtschaftlichkeitsgebot für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen mit Blick auf den frühen Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht suspendiert. Daraus wird deutlich, dass die im Rahmen einer Beschlussfassung nach § 35a Abs.3 SGB V vom G-BA getroffenen Feststellungen zum Zusatznutzen eines Arzneimittels als hinreichend belastbare Entscheidungsgrundlage für die Anwendung des Wirtschaftlichkeitsgebotes angesehen werden können auch zur Vorbereitung und Begründung von Verordnungsbeschränkungen nach § 92 Abs.1 SGB V.</p>
<p><u>AMNOG-Verfahren führt grundsätzlich zu wirtschaftlichen Erstattungsbeträgen für die Gesamtindikation – Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse sind vor diesem Hintergrund restriktiv zu handhaben und deutlicher am Einzelfall zu begründen</u></p> <p>Im vorliegenden Verfahren wird seitens des G-BA – sowohl dem Ergebnis der eigenen Zusatznutzenbewertung als auch dem Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlungen vorgehend – postuliert, dass es ohne die vorgesehenen Verordnungseinschränkungen für Evolocumab im AMNOG-Verfahren zu keinem adäquaten Ergebnis kommen wird.</p> <p>In den Tragenden Gründen heißt es: „Die Wirtschaftlichkeit von Evo-</p>	<p>In den Tragenden Gründen ist hinreichend begründet, warum der G-BA in diesem Fall eine Verordnungseinschränkung von Evolocumab für gerechtfertigt hält.</p> <p>Die Verordnungseinschränkung von Evolocumab steht mit den gesetzlichen Vorgaben in § 92 Abs.2 Satz 11 SGB V in Einklang.</p> <p>Sofern die Vorschrift bestimmt, dass der G-BA die Verordnung eines Arzneimittels nur einschränken oder ausschließen kann, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach § 35 SGB V oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V hergestellt werden kann, kann daraus nicht geschlossen werden, dass der Gesetzgeber das Instrument der Verordnungsbeschränkung von Arz-</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>locumab kann auch nicht durch einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V hergestellt werden. Unter Berücksichtigung der in § 130b Abs. 3 SGB V sowie in der Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V festgelegten Grundsätze zur Bestimmung und Vereinbarung eines Erstattungsbetrages muss davon ausgegangen werden, dass die Vereinbarungspartner für Evolocumab keinen Erstattungsbetrag vereinbaren werden können, der Mehrkosten von Evolocumab im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt. Zwar bestimmt § 130b Abs. 3 SGB V, dass für ein Arzneimittel, das nach dem Beschluss des G-BA nach § 35a Abs. 3 keinen Zusatznutzen hat und keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden kann, ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren ist, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die nach § 35a Abs.1 Satz 7 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine ausschließlich an den Jahrestherapiekosten der anderen medikamentösen Lipidsenker ausgerichtete Bestimmung des Erstattungsbetrages ist vorliegend jedoch nicht möglich, weil die Versorgung der in dem Ausnahmetatbestand zur Verordnungseinschränkung näher definierte relevante Patientengruppe nicht ausschließlich mit medikamentösen Lipidsenkern erfolgen kann, sondern mit anderen therapeutischen Optionen wie u.a. der Lipidapherese. Da dieser wesentliche Gesichtspunkt von den Vertragspartnern berücksichtigt und bei der preislichen Bemessung eines Erstattungsbetrages gewürdigt werden müsste, kann es als ausgeschlossen angesehen werden, dass im Ergebnis ein Erstattungsbetrag vereinbart wird, der die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die medikamentösen Lipidsenker nicht übersteigen wird. Unter diesem Gesichtspunkt würde die</i></p>	<p>neimitteln aus Gründen der Wirtschaftlichkeit in ein strenges Nachrangverhältnis zu den Regulierungsinstrumenten der Vereinbarung von Erstattungsbeträgen nach § 130b SGB V und der Festsetzung Festbeträgen nach § 35 SGB V stellen wollte. Mit anderen Worten: Erst muss die erfolglose Ausschöpfung dieser Maßnahmen zur Herstellung einer wirtschaftlichen Verordnung des Arzneimittels positiv festgestellt werden, bevor der G-BA das Instrument der Verordnungsbeschränkung anwenden darf.</p> <p>Die Formulierung „...hergestellt werden kann.“ rechtfertigt vielmehr die Schlussfolgerung, dass der G-BA zu einer prognostischen Einschätzung zur Eignung von Festbetrag und Erstattungsbetrag zur Herstellung der Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels berechtigt ist, bevor die Vereinbarungspartner nach § 130b SGB V sich über einen Erstattungsbetrag geeinigt oder die Schiedsstelle nach § 130b Abs.4 SGB V einen Erstattungsbetrag festgesetzt hat. Diese Auslegung gebietet der hohe Rang des Wirtschaftlichkeitsgebotes (vgl. hierzu BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/11 R, zitiert nach <a href="http://www.bsg.bund.de">www.bsg.bund.de</a>, Rn. 28), zu dessen Umsetzung und Konkretisierung der Gesetzgeber den G-BA zum Erlass der Arzneimittel-Richtlinie beauftragt hat. Die mit dem gesetzlichen Richtlinienauftrag in § 92 Abs.1 SGB V verbundene Gewährleistungsfunktion für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung berechtigt somit den G-BA, durch den Erlass von Richtlinien im Vorfeld von Vereinbarungen über einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V Grundlagen für einen funktionsadäquaten Einsatz dieses Instruments zu schaffen, sofern dies durch die Umstände des Einzelfalles geboten ist. Vor diesem Hintergrund war der G-BA berechtigt, bereits ein Verfahren zur Verordnungsbeschränkung von Evolocumab einzuleiten. Wie bereits ausführlich in den Tragenden Gründen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens dargelegt worden ist, kann im Zeitpunkt der Beschlussfassung über eine Verordnungsbeschränkung von Evolocumab</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Versorgung von Patienten mit Evolocumab, bei denen als Therapiealternative Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den vorstehenden Bedingungen für Evolocumab vereinbarten Erstattungsbetrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Zusammengenommen hält es der G-BA daher für gerechtfertigt, die Verordnung von Evolocumab einzuschränken.“</i></p> <p>Die hier seitens des G-BA vorgetragene Begründung für die Verordnungseinschränkung beschreibt die Grundidee des AMNOG: Es wird pro Wirkstoff ein Erstattungsbetrag vereinbart, der dazu führen soll, dass eine wirtschaftliche Verordnung dieses Wirkstoffs in den zugelassenen Indikation zu Lasten der GKV durch den Vertragsarzt erfolgen kann.</p> <p>Der G-BA macht sich vorliegend nun die Argumentation der Leistungsträgerseite zu Eigen und behauptet, dass dieser verhandelte Erstattungsbetrag in Teilbereichen der zugelassenen Indikation unwirtschaftlich sei. Dieser „Mangel“ könne, so die Konsequenz, nur durch ein weiteres Mittel, nämlich die nun ergänzend vorzusehende Verordnungseinschränkung, „geheilt“ werden.</p> <p>Diese Interpretation ist nachdrücklich abzulehnen. Insbesondere ist an die Leistungserbringerseite im G-BA zu appellieren, der Interpretation, eine Wirtschaftlichkeit nur über Verordnungseinschränkungen herbeiführen zu können, deutlich zu widersprechen, da dies die Therapieoptionen für behandelnde Ärzte im ambulanten wie mittelbar im stationären Sektor zukünftig erheblich beeinträchtigen würde.</p>	<p>davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff kein Erstattungsbetrag vereinbart werden kann, der Mehrkosten im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt. Da für Evolocumab in dem mit anderen medikamentösen Lipidsenkern gemeinsamen Anwendungsgebiet kein Zusatznutzen nachgewiesen ist, würde ein oberhalb der Jahrestherapiekosten für diese Wirkstoffe vereinbarter Erstattungsbetrag in der Regel zur Unwirtschaftlichkeit von Evolocumab im Verhältnis zu den anderen medikamentösen Lipidsenkern führen.</p> <p>Denn Arzneimittel, die über das Maß des Notwendigen hinausgehen oder unwirtschaftlich sind, weil sie gegenüber gleich geeigneten, ausreichenden und erforderlichen Mitteln teurer sind, sind aus dem Leistungskatalog der GKV grundsätzlich ausgeschlossen (vgl zur Rege-lungskonzeption für Arzneimittel BSGE 95, 132 RdNr 17 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3, RdNr 24 mwN).</p> <p>Der Nachweis der Wirtschaftlichkeit bedingt im Sinne des Minimalprinzips den Beleg, dass bei Existenz verschiedener gleich zweckmäßiger und notwendiger Behandlungsmöglichkeiten die Kosten für den gleichen zu erwartenden Erfolg geringer oder zumindest nicht höher sind (vgl zB BSGE 97, 190 = SozR 4-2500 § 27 Nr 12, RdNr 26; BSGE 97, 133 = SozR 4-2500 § 139 Nr 2, RdNr 40; BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 70; Hauck, SGB 2010, 193, 197 f mwN).</p> <p>An die Beachtung dieser Grundsätze ist auch die Schiedsstelle nach § 130b Abs.4 SGB V gebunden.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist davon auszugehen, dass der Gesetzgeber mit dem AMNOG-Verfahren ein in sich geschlossenes, logisches Verfahren etabliert hat, das aus sich heraus für die gesamte zugelassene Indikation zu einer wirtschaftlichen Versorgung im GKV-System führt. Die seitens des G-BA vorgetragene Begründung für die Verordnungseinschränkung ließe sich auf eine Vielzahl bereits abgeschlossener Zusatznutzenbewertungsverfahren mit ähnlicher Fallkonstellation übertragen. Im Ergebnis würde die vorgetragene Interpretation dazu führen, dass das vom Gesetzgeber vorgesehene AMNOG-Verfahren in einer Vielzahl von Fällen selbst nicht in der Lage wäre, für die gesamte zugelassene Indikation für eine wirtschaftliche Versorgung im GKV-System zu sorgen, sondern dies nur durch weitere Tools, wie vorliegend eine Verordnungseinschränkung, sichergestellt werden kann.</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass insbesondere die untergesetzlichen Vorgaben wie das Methodenpapier des IQWiG, die Bewertungspraxis des G-BA sowie die Verhandlungspraxis des GKV-Spitzenverbandes zu der hier seitens des G-BA beklagten Situation führen, dass ein Arzneimittel ohne festgestellten Zusatznutzen über Hilfskonstrukte in der Versorgung gehalten werden soll, weil dessen Einsatz – wie auch die Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für den Wirkstoff deutlich gezeigt hat – aus klinischer Sicht erforderlich ist. Natürlich ist auch die gesetzliche Vorgabe der zwangsweisen Orientierung an der wirtschaftlichsten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Fall von Arzneimitteln ohne festgestellten Zusatznutzen nicht hilfreich und sollte flexibilisiert werden, um zu echten Verhandlungen zurückzukommen.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allein die Tatsache, dass für das Arzneimittel kein Zusatznutzen festgestellt werden soll, führt zu der seitens des G-BA oben dargestellten Situation. Bevor also nun das „scharfe Schwert“ der Verordnungseinschränkung geführt wird, wäre seitens des G-BA eine selbstkritische Reflexion zu erwarten, ob – dem Ansinnen des Gesetzgebers für das AMNOG folgend <i>„für Patienten auch zukünftig einen schnellen Zugang zu neuen und innovativen Arzneimittel [zu] erhalten“</i><sup>2</sup> – nicht Änderungen der untergesetzlichen Vorgaben und der Bewertung- bzw. Verfahrenspraxis erforderlich sind, um im AMNOG-Prozess selbst zu einem adäquaten Gesamtergebnis zu kommen, und ob das eigentlich Problem im vorliegenden Fall nicht darin besteht, dass einem für die Versorgung eigentlich bedeutsamen Arzneimittel aus vorwiegend formalen Gründen kein Zusatznutzen zuerkannt werden soll.</p> <p>Sollte es sich im vorliegenden Fall um eine besondere Fallkonstellation handeln, die als ein Sonderfall im in sich geschlossenen, logischen AMNOG-Verfahren ohne das Mittel einer Verordnungseinschränkung ausnahmsweise zu keinem adäquaten Ergebnis geführt werden kann, so wäre diese Besonderheit des Einzelfalls in den Tragenden Gründen deutlich stärker herauszuarbeiten. Die Begründung in der jetzigen Form lässt diesen Sonderfall nicht erkennen, sondern ließe sich potenziell beliebig auf andere ähnlich gelagerte Fallkonstellationen übertragen.</p>	

<sup>2</sup> Bundesministerium für Gesundheit, Pressemitteilung vom 17.12.2010, [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf\\_pressemitteilungen/2010/pm-10-12-17-amnog-gkvfing-bundesrat.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_pressemitteilungen/2010/pm-10-12-17-amnog-gkvfing-bundesrat.pdf), letzter Zugriff: 09.03.2016

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine stärker auf einen etwaigen Sonderfall zugeschnittene Begründung würde im vorliegenden Fall auch Bedenken zerstreuen, dass mit dem vorliegenden Verfahren ein Präzedenzfall geschaffen werden soll, auf dem aufbauend zukünftig häufiger oder gar regelhaft Verordnungseinschränkungen der zugelassenen Indikation direkt nach der Zulassung wegen behaupteter Unwirtschaftlichkeit parallel zum AMNOG-Prozess seitens des G-BA genutzt werden könnten. Dies wäre mit Blick auf die Patientenversorgung nachdrücklich abzulehnen, würde dem vom GKV-Spitzenverband favorisierten so genannten NOE-Modell Vorschub leisten und könnte die Verhandlungssituation des pharmazeutischen Unternehmers gegenüber dem GKV-Spitzenverband weiter schwächen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 3.6 Stellungnahme des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)

Datum	09. März 2016
Stellungnahme zu	Evolocumab (Repatha®)
Stellungnahme von	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der BAH bedankt sich für die Möglichkeit, im Rahmen dieses Verfahrens Stellung nehmen zu dürfen. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) beschlossen. In Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll folgende Nummer 35a eingefügt werden:</p> <p><i>„35a. Evolocumab</i></p> <p><i>Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.</i></p> <p><i>Dies gilt nicht für Patienten</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder</i></li><li><i>- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie</i></li></ul>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV) infrage.</i></p> <p><i>Das Arzneimittel darf nur durch Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.</i></p> <p><i>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.“</i></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2	Mit der geplanten Änderung von Anlage III der AM-RL soll die Verordnung des neuen Wirkstoffs Evolocumab auf bestimmte Patientengruppen der Zulassungspopulation eingeschränkt werden. Die Ausnahmetatbestände sollen die Verordnung auf Patienten mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie ( <i>Population 1</i> ) und Patienten mit Hypercholesterinämie bzw. gemischter Dyslipidämie, bei denen die Indikation zur LDL-Apherese besteht ( <i>eingeschränkte Population 2</i> ), einschränken. Dies bedeutet eine massive Einschränkung im Vergleich zur maximal behandelbaren Patientengruppe.	Der G-BA kann gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist.  Für Evolocumab ist ein Zusatznutzen nicht belegt.  Es wird im Übrigen auf die Ausführungen in den Tragenden Gründen zur Beschlussbegründung verwiesen.
2-3	Gemäß Fachinformation <sup>1</sup> ist Evolocumab indiziert bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, entweder in Kombination mit einem Statin (evtl. zusätzliche lipidsenkende Therapien) bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die gegenüber Statinen intolerant oder für die Statine kontraindiziert sind	Vor dem Hintergrund des nicht belegten Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Unwirtschaftlichkeit ist es gerechtfertigt, die Verordnungsmöglichkeit auf die im Beschluss genannten Patientengruppen einzuschränken. Zudem fehlen bisher Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten.  Siehe dazu auch Bewertung zu vorherigen Einwänden sowie Ausführungen zur Unwirtschaftlichkeit in den Tragenden Gründen.  Bei Statinintoleranz oder Kontraindikationen kommen zunächst an-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(ursprüngliche Population 2). Weiterhin ist Evolocumab indiziert für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (Population 1). Während die homozygot erkrankten Patienten also unbeschränkt Zugang zur neuartigen Therapie erhalten sollen (Prävalenz ca. 3 Erkrankte pro 1.000.000 Einwohner<sup>2</sup>), sollen Patienten mit heterozygot familiärer Hypercholesterinämie bzw. gemischter Dyslipidämie nach nur noch mit Evolocumab behandelt werden können, wenn die Indikation zur LDL-Apherese vorliegt (Prävalenz ca. 70 – 80 Personen in DE<sup>3</sup>). Dies ist nur ein Bruchteil der behandelbaren Patienten. Allein der Anteil statinintoleranter Patienten beträgt nach neueren Schätzungen 10 – 15 %<sup>4</sup>. Bei ca. 4,7 Mio. mit Statinen behandelten Patienten<sup>5</sup> entspricht dies einer Zahl von rund 600.000 betroffenen Personen. Nach einer Meta-Analyse von acht Studien zu Statinen erreichen über 40 % der Patienten in der Hochdosis-Therapie die LDL-Zielwerte nicht<sup>6</sup>. Es besteht also ein medizinischer Bedarf an weiteren Behandlungsmöglichkeiten. Mit dem vorliegenden Beschlussentwurf soll eine neue Therapieoption, die in einem vollständigen Zulassungsverfahren mit klinischem Studienprogramm von annähernd 11.000 Patienten<sup>7</sup> Wirksamkeit und Sicherheit nachgewiesen hat, fast vollständig aus der Versorgung genommen werden.</p>	<p>dere lipidsenkende Therapien infrage.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3	<p>Die bis dato vorliegende klinische Evidenz spricht sowohl für den Wirkstoff Evolocumab als auch für die Wirkstoffklasse der PCSK9-Inhibitoren generell. Die Inhibition der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) ist eine vielversprechende neue Therapieoption zur Normalisierung des Lipidprofils in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Evolocumab 420 mg einmal monatlich verabreicht zusätzlich zur Standardtherapie (Statine, ggf. zusätzlich Ezetimib) reduziert signifikant den LDL-C-Spiegel nach 12 Wochen um 57 % im Vergleich zu Placebo und um 34% im Vergleich zu Ezetimib (MENDEL-1-Studie). Dieser Effekt bleibt auch nach 52-wöchiger Therapie erhalten (59 % LDL-C-Senkung, DESCARTES-Studie). TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) werden signifikant gesenkt, HDL-C und ApoA1 erhöhen sich unter der Therapie signifikant<sup>7</sup>. Das Lipidprofil verändert sich also durch Evolocumab positiv auch auf Ebene aller Einzelparameter. Der Effekt ist konsistent über alle Patientengruppen (familiäre/nicht familiäre Hypercholesterinämie, gemischte Dyslipidämie) zu beobachten. Eine Effektmodifikation durch Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter, Rasse) wurde nicht festgestellt. Beachtlich ist vor allem, dass der Effekt zusätzlich zu einer bereits effektiven Standardtherapie auftritt. Dass ein intensiveres Therapieregime mit stärkerer LDL-C-Senkung in der Statintherapie zu einer signifikanten</p>	<p>Der G-BA ist zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist. Neben anderen Aspekten wie der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer fehlenden Flexibilität der Dosierungen war die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend. Teilweise lagen auch gar keine direkt vergleichenden Studien vor. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Insofern sieht der G-BA nach Auswertung des vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials eine Verordnungseinschränkung aufgrund von Unwirtschaftlichkeit als gerechtfertigt an.</p> <p>Die zitierte Meta-Analyse zur Frage der intensiven LDL-C-Senkung führt zu keiner anderen Bewertung der vorliegenden Fragestellung. PCSK9-Inhibitoren waren nicht Gegenstand der Untersuchung.</p> <p>Zur Bewertung der vorgelegten Studien zu Evolocumab vgl. Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 9. März 2016.</p> <p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle führt, hat eine Meta-Analyse mit den Daten von 170.000 Patienten eindrucksvoll gezeigt <sup>8</sup> .	
3	Für die bereits zugelassenen PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab, Evolocumab) wurden bereits Meta-Analysen durchgeführt, die nicht von den Herstellern gesponsert wurden. So untersuchte eine Forschergruppe umfassend die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanzen auf Basis aller verfügbaren Daten und ging dabei auch auf klinisch relevante Endpunkte ein <sup>9</sup> . Die Meta-Analyse bestätigt die massive und von der Begleittherapie unabhängige Verbesserung der Lipidparameter aus den substanzspezifischen Studien. Weiterhin sinkt die Gesamtmortalität unter Anti-PCSK9-Therapie signifikant (OR = 0,43). Damit zeigen die Daten bereits zum jetzigen Zeitpunkt einen positiven Einfluss der neuen Substanzklasse auf einen im höchsten Maße patientenrelevanten Endpunkt, auch wenn die Aussage zum jetzigen Zeitpunkt nur eine Hypothese generieren kann, die durch Langzeitdaten endgültig bestätigt werden muss.	Die zitierte Meta-Analyse führt zu keinem anderen Bewertungsergebnis der vorliegenden Fragestellung. Es ergeben sich keine neuen Erkenntnisse, weil die eingeschlossenen Studien bereits Gegenstand der Nutzenbewertung durch den G-BA nach § 35a SGB V waren oder vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier von Vorneherein ausgeschlossen wurden, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3-4	<p>Der G-BA sollte die konsistenten Daten und die deutlichen Hinweise auf positive Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte in der Beschlussfassung berücksichtigen. Die zum Bewertungszeitpunkt vorliegende bestmögliche Evidenz sollte herangezogen werden. Diese entspricht bereits jetzt den höchsten Evidenzklassen (Ia/Ib). Auch die Verfahrensordnung lässt keine Limitierung der Evidenz erkennen (Kap. 3, § 6 und § 7). Der Vorrang patientenrelevanter Endpunkte in der Nutzenbewertung darf nicht zur Ablehnung von im Zulassungsprozess anerkannten Surrogatparametern<sup>7</sup> (LDL-C-Senkung in der kardiovaskulären Sekundärprävention) führen. Daten, die den Nutzenbeweis auf Ebene harter klinischer Endpunkte liefern, können für die sehr junge Substanzgruppe der PCSK9-Inhibitoren zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorliegen. Entsprechende Langzeitstudien mit den vermarkteten Substanzen laufen zurzeit. Bis zum Vorliegen kardiovaskulärer Langzeitdaten stellt damit die in der Zulassung belegte massive LDL-C-Senkung die aussagekräftigste zur Verfügung stehende Evidenz dar. Ein Verordnungsausschluss wäre daher nach unserer Auffassung im Widerspruch zu § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V.</p>	Siehe oben

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4	<p>Der vorgesehene Verordnungsausschluss wird vom G-BA mit Wirtschaftlichkeitserwägungen begründet. So heißt es auf Seite 3 der Tragenden Gründe: <i>„Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Evolocumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen im Sinne des § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 Alt. 2 SGB V i.V.m. 4.Kapitel § 11 Abs.2 VerfO verfügen. Für Evolocumab ist der Zusatznutzen nicht belegt.“</i> Ein Ausschluss aus Wirtschaftlichkeitsgründen ist jedoch nur bei Vorhandensein gleich wirksamer Therapiealternativen möglich. Der G-BA geht also von der Fiktion der Gleichwertigkeit von Evolocumab mit anderen Therapieoptionen aus. Diese Annahme trifft jedoch nicht zu. PCSK9-Inhibitoren konkurrieren nicht mit Statinen oder anderen Wirkstoffen. Sie sind als Add-On-Therapie zugelassen<sup>1</sup>. Eine Monotherapie kommt nur für den Fall der Unverträglichkeit aller anderen Therapieoptionen in Frage. Daher wurden sie in den pivotalen Studien nicht mit anderen Therapieoptionen verglichen. Die vom G-BA postulierte Gleichwertigkeit mit anderen Wirkstoffen ist nicht belegt. PCSK9-Inhibitoren senken nach aktuellem Erkenntnisstand den LDL-C-Spiegel in vergleichbarem Ausmaß (in Prozent vom Baseline-Wert) wie Statine. Der entscheidende Unterschied ist aber: Die Senkung erfolgt zusätzlich zur Wirkung der Statine in der Kombinationstherapie. Der Wirkungsmechanismus ist unabhängig,</p>	<p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt auf Basis des zugelassenen Anwendungsgebietes des zu bewertenden Wirkstoffs. Einer Zulassung als Add-On-Therapie steht nicht entgegen, Evolocumab mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung zu vergleichen, um den Zusatznutzen von Evolocumab auch in Kombination mit anderen Lipidsenkern zu bestimmen.</p> <p>In den pivotalen Studien wurde Evolocumab auch mit anderen Therapieoptionen verglichen, allerdings wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>Da ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der für das jeweilige Anwendungsgebiet bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist, ist die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass Evolocumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen im Sinne des § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V i.V.m. 4.Kapitel § 11 Abs.2 VerfO verfügen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wodurch sich die additive Wirkung erklärt.	
4	<p>Evolocumab durchläuft aktuell den AMNOG-Prozess nach § 35a SGB V und § 130b SGB V. Der Hersteller hatte am 15. September 2015 das Dossier eingereicht. Die Beschlussfassung ist heute, am 9. März 2016, erfolgt. Der G-BA sieht für keine der betrachteten Patientengruppen einen Zusatznutzen. Es wurde damit ein Parallelverfahren gestartet, obwohl der Prozess noch nicht abgeschlossen ist. Es sollen also gleichzeitig zwei intensiv wirkende Steuerungsinstrumente zur Anwendung gebracht werden. Dabei wird nach dem Willen des Gesetzgebers durch die frühe Nutzenbewertung mit anschließend verhandeltem Erstattungsbetrag die Wirtschaftlichkeit für die GKV hergestellt (§ 92 Abs. 2 Satz 11 SGB V). Insofern ist ein Verordnungsaußchluss, also der stärkste Eingriff nach Arzneimittel-Richtlinie, parallel oder im Vorgriff zur Verhandlung eines Erstattungsbetrags aus unserer Sicht mindestens unverhältnismäßig. Der G-BA begründet sein Vorgehen (Tragende Gründe, S. 4) wie folgt: „...muss davon ausgegangen werden, dass die Vereinba-</p>	<p>Die Verordnungseinschränkung von Evolocumab steht mit den gesetzlichen Vorgaben in § 92 Abs.2 Satz 11 SGB V in Einklang.</p> <p>Sofern die Vorschrift bestimmt, dass der G-BA die Verordnung eines Arzneimittels nur einschränken oder ausschließen kann, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach § 35 SGB V oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V hergestellt werden kann, kann daraus nicht geschlossen werden, dass der Gesetzgeber das Instrument der Verordnungsbeschränkung von Arzneimitteln aus Gründen der Wirtschaftlichkeit in ein strenges Nachrangverhältnis zu den Regulierungsinstrumenten der Vereinbarung von Erstattungsbeträgen nach § 130b SGB V und der Festsetzung Festbeträgen nach § 35 SGB V stellen wollte. Mit anderen Worten: Erst muss die erfolglose Ausschöpfung dieser Maßnahmen zur Herstellung einer wirtschaftlichen Verordnung des Arzneimittels positiv festgestellt werden, bevor der G-BA das Instrument der Verordnungsbeschränkung an-</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>... rungspartner für Evolocumab keinen Erstattungsbetrag vereinbaren werden können, der Mehrkosten von Evolocumab im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt... Eine ausschließlich an den Jahrestherapiekosten der anderen medikamentösen Lipidsenker ausgerichtete Bestimmung des Erstattungsbetrages ist vorliegend jedoch nicht möglich, weil die Versorgung der in dem Ausnahmetatbestand zur Verordnungseinschränkung näher definierte relevante Patientengruppe nicht ausschließlich mit medikamentösen Lipidsenkern erfolgen kann, sondern mit anderen therapeutischen Optionen wie u.a. der Lipidapherese.“ Hier stellt sich die Frage, ob ggf. die kostenintensive Lipidapherese als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, in den Preisverhandlungen mit dem GKV-SV einen zu hohen Erstattungsbetrag bewirken könnte und ein Verordnungs Ausschluss dem entgegenwirken sollte.</i></p>	<p>wenden darf.</p> <p>Die Formulierung „...hergestellt werden kann.“ rechtfertigt vielmehr die Schlussfolgerung, dass der G-BA zu einer prognostischen Einschätzung zur Eignung von Festbetrag und Erstattungsbetrag zur Herstellung der Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels berechtigt ist, bevor die Vereinbarungspartner nach § 130b SGB V sich über einen Erstattungsbetrag geeinigt oder die Schiedsstelle nach § 130b Abs.4 SGB V einen Erstattungsbetrag festgesetzt hat. Diese Auslegung gebietet der hohe Rang des Wirtschaftlichkeitsgebotes (vgl. hierzu BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/11 R, zitiert nach <a href="http://www.bsg.bund.de">www.bsg.bund.de</a>, Rn. 28), zu dessen Umsetzung und Konkretisierung der Gesetzgeber den G-BA zum Erlass der Arzneimittel-Richtlinie beauftragt hat. Die mit dem gesetzlichen Richtlinien-auftrag in § 92 Abs.1 SGB V verbundene Gewährleistungsfunktion für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung berechtigt somit den G-BA, durch den Erlass von Richtlinien im Vorfeld von Vereinbarungen über einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V Grundlagen für einen funktionsadäquaten Einsatz dieses Instruments zu schaffen, sofern dies durch die Umstände des Einzelfalles geboten ist. Vor diesem Hintergrund war der G-BA berechtigt, bereits ein Verfahren zur Verordnungsbeschränkung von Evolocumab einzuleiten. Wie bereits ausführlich in den Tragenden Gründen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens dargelegt worden ist, kann im Zeit-</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>punkt der Beschlussfassung über eine Verordnungsbeschränkung von Evolocumab davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff kein Erstattungsbetrag vereinbart werden kann, der Mehrkosten im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt. Da für Evolocumab in dem mit anderen medikamentösen Lipidsenkern gemeinsamen Anwendungsgebiet kein Zusatznutzen nachgewiesen ist, würde ein oberhalb der Jahrestherapiekosten für diese Wirkstoffe vereinbarter Erstattungsbetrag in der Regel zur Unwirtschaftlichkeit von Evolocumab im Verhältnis zu den anderen medikamentösen Lipidsenkern führen.</p> <p>Denn Arzneimittel, die über das Maß des Notwendigen hinausgehen oder unwirtschaftlich sind, weil sie gegenüber gleich geeigneten, ausreichenden und erforderlichen Mitteln teurer sind, sind aus dem Leistungskatalog der GKV grundsätzlich ausgeschlossen (vgl zur Regelungskonzeption für Arzneimittel BSGE 95, 132 RdNr 17 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3, RdNr 24 mwN).</p> <p>Der Nachweis der Wirtschaftlichkeit bedingt im Sinne des Minimalprinzips den Beleg, dass bei Existenz verschiedener gleich zweckmäßiger und notwendiger Behandlungsmöglichkeiten die Kosten für den gleichen zu erwartenden Erfolg geringer oder zumindest nicht höher sind (vgl zB BSGE 97, 190 = SozR 4-2500 § 27 Nr 12, RdNr</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>26; BSGE 97, 133 = SozR 4-2500 § 139 Nr 2, RdNr 40; BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 70; Hauck, SGB 2010, 193, 197 f mwN).</p> <p>An die Beachtung dieser Grundsätze ist auch die Schiedsstelle nach § 130b Abs.4 SGB V gebunden.</p>
4	<p>Zudem würde eine solche Maßnahme die Möglichkeit auf therapeutischen Fortschritt in der betroffenen Indikation im Keim ersticken. Nur wenn neue Wirkstoffe die Chance erhalten, sich in der Versorgung zu bewähren, kann das Ausmaß des Fortschritts, den sie für die Therapie bringen, ermittelt werden. Eine Beschränkung der Verordnungsfähigkeit auf minimale Patientenzahlen, wie hier vorgesehen, verhindert das und führt zu naheliegenden Konsequenzen. Für das Target PCSK9 sind neben den bereits zugelassenen monoklonalen Antikörpern Wirkstoffe mit unterschiedlicher Angriffsweise in der Pipeline<sup>10</sup> (Antisense-Oligonukleotide, siRNA, small molecules). Das Beispiel Glivec® (Imatinib), das einen Quantensprung in der Therapie der Leukämie darstellt, zeigt, dass sich oft erst im Versorgungsalltag der tatsächliche Nutzen eines Arzneimittels zeigt. Nach Einschätzung des BNHO hätte das Arzneimittel</p>	<p>Der G-BA trifft seine Entscheidungen auf der Grundlage des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Ein Zusatznutzen ist auf Basis aussagekräftiger klinischer Studien zu belegen. Wenn neue Erkenntnisse vorliegen, wird der G-BA diese im Hinblick auf mögliche Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie prüfen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unter heutigen AMNOG-Bedingungen wahrscheinlich keinen Zusatznutzen erhalten <sup>11</sup> .	
5	Angesichts der vorliegenden Fakten ist aus Sicht des BAH fraglich, inwieweit der G-BA zu diesem Zeitpunkt mit dem Verordnungsabschluss derart massiv in den Prozess der frühen Nutzenbewertung eines hoch innovativen Wirkstoffs mit der anschließenden Erstattungsbetragsverhandlung eingreifen sollte und damit vor allem die Möglichkeit einer weiteren Evidenzgenerierung ausschließt.	Die Verordnungseinschränkung steht einer weiteren Evidenzgenerierung in klinischen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten nicht entgegen. Wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die eine Neubewertung erforderlich machen, wird der G-BA diese im Hinblick auf mögliche Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie prüfen.

## Literaturverzeichnis

- 1: Fachinformation Repatha®, Stand Juli 2015
- 2: IQWiG-Bericht Nr. 324; Lomitapid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 10. September 2015
- 3: Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a  
SGB V – Lomitapid vom 27. November 2015
- 4: Banach M et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an  
International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015, 11(1):1-23
- 5: Arzneiverordnungs-Report 2014
- 6: Boekholdt SM et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular  
Events - A Meta-Analysis of Statin Trials. J Am Coll Cardiol. 2014;64(5):485-494.
- 7: European public assessment report (EPAR) Repatha®, 21. Mai 2015
- 8: Baigent 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;376:1670–81
- 9: Lipinski et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on  
lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis.  
European Heart Journal (2016) 37, 536–545
- 10: Shantha GPS, Robinson JG. Emerging Innovative Therapeutic Approaches Targeting PCSK9 to  
Lower Lipids. Clin Pharmacol Ther. 2016 Jan;99(1):59-71
- 11: DGHO-Pressekonferenz 17. Februar 2016, Statement Prof. Dr. med. Stephan Schmitz, BNHO.

### 3.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Datum	<< 22.02.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Evolocumab >>
Stellungnahme von	<< Dt. Gesellschaft für Nephrologie, DGfN >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die DGfN begrüßt den Nichtbezug der Verordnungseinschränkungen auf Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD; Nierenfunktion eGFR unter 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Es werden hiermit auch die international und nationalen gültigen Leitlinien berücksichtigt (1, 2). Dies stellt Nierenkranke mit dem am höchsten messbaren Risiko Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK, Diabetes mellitus) gleich. Bei Nierenkranken kann in Abhängigkeit der Proteinurie auch das Lp(a) erhöht sein.</p>	
<p>Patienten mit Nierenerkrankungen haben zum Teil eine eingeschränkte Nierenfunktion und sind oft langsam progredient bis zur Dialysepflichtigkeit. Sie weisen, je nach Proteinurie, ein LDL-Cholesterin auf, das deutlich über den Grenzen von 130 mg/dl oder 160/mg/dl liegt (Referenz 3 oder als Beispiel für mittleres LDL-C bei 2 g/d Proteinurie siehe Referenz 4). Diese Patienten weisen ein Höchstisiko auf. Mit einer Statin/Ezetimib Kombination sind sie nicht ausreichend zu behandeln.</p>	
<p>Wir sehen den Zeitraum bzw. die Wartezeit bis zum Einsatz eines PCSK9 Hemmers (12 Monate) bei erhöhtem LDL-Cholesterin als kritisch und ethisch nicht vertretbar im Hinblick auf das beschleunigte Gefäßaltern. Nicht umsonst wertet KDIGO das Risiko von Nicht-Koronarkranken CKD Patienten bereits über 10% in den darauffolgenden Jahren zu erkranken oder zu versterben.</p>	<p>Der G-BA sieht es als sachgerecht an, auf die LDL-Apheresebehandlung als Vergleichsmaßstab abzustellen. Sie wurde auch im Verfahren nach § 35a SGB V als „ultima ratio“ für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht mehr infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Eine Dokumentationsfrist von 12 Monaten entspricht der geltenden Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Anlage I Nr. 1. Zur weiteren Angleichung und um gegebenenfalls erforderlichen Ausnahmeentscheidungen von dieser Vorgabe Rechnung zu tragen, wird das</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wort „grundsätzlich“ eingefügt. Darüber hinaus ergibt sich keine Änderung. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine chronische und bei Feststellung der Indikation zur LDL-Apherese häufig bereits länger bekannte und medikamentös therapierte Erkrankung handelt.
Die Indikationsstellung zum Zeitpunkt der Evolocumabgabe sollte geringfügig für Nierenkranke mit Höchstisiko angepasst bzw überdacht werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–46.
2. www. <http://www.dgfn.eu/aerzte/leitlinien.html> oder *Der Nephrologe* Januar 2014, Volume 9, Issue 1, pp 46-47
3. Schneider MP, Hübner S, Titze SI, Schmid M, Nadal J, Schlieper G, Busch M, Baid-Agrawal S, Krane V, Wanner C, Kronenberg F, Eckardt KU. Implementation of the KDIGO guideline on lipid management requires a substantial increase in statin prescription rates. *Kidney Int.* 2015;88:1411-1418
4. Stefano Bianchi, MD, Roberto Bigazzi, MD, Alberto Caiazza, MD, and Vito M. Campese, MDA Controlled, Prospective Study of the Effects of Atorvastatin on Proteinuria and Progression of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 41:565-570.

**3.8 Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**

Datum	04. März 2016
Stellungnahme zu	<p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Ver-ordnungs-einschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab vom 9. Februar 2016</p> <p>basierend auf unserer Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Evolocumab Vorgangsnummer 2015-09-15-D-181 und der Anhörung am 24.01.2016</p>
Stellungnahme von	<p>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</p> <p>Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Bereiche der Übereinstimmung mit den Empfehlungen der DGK, DGIM, DDG und DGFF:</b></p> <p>Die Autoren bedanken sich im Namen unserer Fachgesellschaften für den konstruktiven Dialog im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Evolocumab. Der vorliegende Text zum Verordnungsausschluss von Evolocumab vom 09. Februar 2016 trägt folgenden zentralen Punkten unserer Stellungnahme Rechnung:</p> <p><i>„Aus ärztlicher Sicht besteht für Evolocumab somit derzeit bei denjenigen PatientInnen eine Therapieoption, die aufgrund sehr hoher LDL-C Werte medikamentös nicht ausreichend behandelbar sind. Dies trifft vorwiegend auf PatientInnen mit einer autosomal-dominant vererbten Störung des Lipidstoffwechsels zu.“ [...]</i></p> <p><i>„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 (&lt;70 mg/dl bei PatientInnen mit sehr hohem und &lt;100 mg/dl bei PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko) nicht erreichen. Hierzu gehören zum Beispiel Hochrisiko- PatientInnen mit hohem LDL-C, deren Statin-Dosis trotz sorgfältiger ärztlicher Bemühungen durch Statin-</i></p>	<p>Aus diesem Einwand ergibt sich keine Änderung, da es sich um eine grundsätzliche Zustimmung zur Verordnungseinschränkung von Evolocumab handelt.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>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.“ [...]</i></p> <p><i>„Da Ergebnisse der großen Endpunktstudien bisher nicht vorliegen, diese jedoch innerhalb der nächsten 12 – 15 Monate zu erwarten sind, empfehlen wir den Einsatz von Evolocumab nur für die genannten hochselektionierten PatientInnen. Wir schlagen weiterhin vor, die endgültige Beurteilung der von der EMA zugelassenen breiten Indikation zum Zeitpunkt des Vorliegens der FOURIER Ergebnisse vorzunehmen und das Verfahren zu diesem Zeitpunkt wieder aufzunehmen.“</i></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Anmerkung:</u></b>  <b>Vorschlag zur Verbesserung der Verordnungseinschränkung</b></p> <p>Aus ärztlicher Sicht besteht ein Problem in der Versorgung von Patienten mit unkontrollierbar hohem LDL bei einer Beschränkung auf Menschen mit bereits gesicherter und progredienter vaskulärer Erkrankung sowie weiteren Risikofaktoren. Diese Empfehlung steht für die selektionierte Patientengruppe mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und unkontrollierbarem hohen LDL-C im Widerspruch zu der Verpflichtung zur Prävention. LDL-Cholesterin kommt eine kausale Bedeutung für die Pathogenese atherosklerotischer vaskulärer Erkrankungen zu. Dies wurde in unserer schriftlichen Stellungnahme ausführlich dargestellt und war im Rahmen der Anhörung am 24.01.16 unstrittig. Bei der selektionierten Patientengruppe mit schwerer, therapierefraktärer LDL-Hypercholesterinämie (vor allem heterozygote FH mit nicht kontrollierbarem LDL-C) ist aus ärztlicher Sicht ein Vorenthalten einer wirksamen Therapie bis zum Eintreten einer möglichen Progression oder bis zu einem Ereignisses (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) nicht zu vertreten. Dies entspricht auch nicht den geltenden Richtlinien des GBA für eine LDL-Apherese. Die Dokumentation einer Progression ist für die Indikation Lipoprotein(a), nicht jedoch für die LDL-</p>	<p>Der G-BA nimmt eine Änderung dahingehend vor, dass bei Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie eine Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung erfolgen muss, dies jedoch nicht an eine bei diesen Patienten bereits vorliegende vaskuläre Erkrankung gebunden ist. Dabei kommen für eine Behandlung mit Evolocumab Patienten unter sehr hohem Risiko infrage, bei denen Familienangehörige schwere und frühzeitige Verläufe einer vaskulären Erkrankung (KHK, cerebrovaskulären Manifestation, pAVK) aufweisen.</p> <p>Darüber hinaus wird das Wort „progredient“ gestrichen.</p> <p>Zur Einschränkung auf bestimmte Facharztgruppen siehe Bewertung zur Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Apherese vorgesehen. Ohne Korrektur entstünde die paradoxe Situation, dass die teurere und belastende LDL-Apherese für diese definierte Patientengruppe zugelassen wäre, nicht jedoch eine Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b> Wir schlagen daher vor, in dem Satz</p> <p><i>„Dies gilt nicht für Patienten - mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“</i></p> <p>die unkontrollierbaren heterozygoten Patienten einzubeziehen und die Begrenzung „homozygot“ wie folgt zu ändern:</p> <p><i>„Dies gilt nicht für Patienten - mit <b>familiärer Hypercholesterinämie</b>, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“</i></p> <p>Weiterhin sind aus Sicht unserer Fachgesellschaften auch Fachärzte für Innere Medizin kompetent zur Verschreibung eines PCSK9-Inhibitors. Daher schlagen wir folgende Ergänzung vor:</p> <p><i>Das Arzneimittel darf nur durch <b>Internisten</b>, Kardiologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literaturverzeichnis**

### 3.9 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Datum	09.03.2016
Stellungnahme zu	Evolocumab/Repatha® - Verordnungseinschränkung
Stellungnahme von	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März</b>          Arzt für Laboratoriumsmedizin          o. Professor für Medizinische und Chemische Labor-          diagnostik          Klinisches Institut für Medizinische und Chemische          Labordiagnostik          Medizinische Universität Graz und          Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie,          Rheumatologie, Endokrinologie und Diabetologie),          Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg          Theodor-Kutzer-Ufer 1-3          68167 Mannheim          Telefon +49 (0)621 383-5172          Telefax +49 (0)621 383-380          E-Mail: winfried.maerz@medma.uni-heidelberg.de          winfried.maerz@synlab.com</p> <p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx</b>          Stellvertretender Vorsitzender          Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.          Facharzt für Innere Medizin - Kardiologie, Internistische          Intensivmedizin          Lehrstuhl für Innere Medizin / Kardiologie          Klinikdirektor          Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie          und Internistische Intensivmedizin          Universitätsklinikum Aachen          Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH)          Aachen          Pauwelsstraße 30          52074 Aachen          Telefon +49 (0)241 80-89300          Telefax +49 (0)241 80-82545          E-Mail nmarx@ukaachen.de</p> <p><b>Univ.-Prof. Dr. Ralf Kinscherf</b>          Vorsitzender          Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.          Fachanatom          Lehrstuhl Anatomie und Zellbiologie          Stellv. geschäftsführender Institutsdirektor          Institut für Anatomie und Zellbiologie          Philipps-Universität Marburg          Robert-Koch-Straße 8          35032 Marburg          Telefon +49 (0)6421 286-6245          Telefax +49 (0)6421 286-8983          E-Mail kinscher@staff.uni-marburg.de</p>

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

**Univ.-Prof. Dr. Stefan Lorkowski**  
Schatzmeister und Vorstandsmitglied  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.  
Lehrstuhl für Biochemie und Physiologie der Ernährung und  
Kompetenzcluster für Ernährung und kardiovaskuläre Ge-  
sundheit (nutriCARD)  
Institut für Ernährungswissenschaften  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Dornburger Straße 25  
07743 Jena  
Telefon +49 (0)3641 9-49710  
Telefax +49 (0)3641 9-49712  
E-Mail stefan.lorkowski@uni-jena.de

für die

**Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung  
e.V.**

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Evolocumab</u></b></p> <p>Am 9. Februar 2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) um Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse für den monoklonalen Antikörper Evolocumab eingeleitet.</p> <p>Wir nehmen im Namen der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. zu den tragenden Gründen des Beschlusses Stellung.</p> <p>Der gemeinsame Bundesausschuss ist „nach Auswertung des zu Evolocumab vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt“ sei. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stünden aus. Dies rechtfertige die Schlussfolgerung, dass Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen verfüge.</p> <p>Wir widersprechen dieser Schlussfolgerung vorsorglich und verweisen diesbezüglich auf unsere Stellungnahme zur Nutzenbewertung Evolocumab nach § 35a SGB V vom 5. Januar 2016 [1]. Mit seiner Einschätzung folgt der gemeinsame Bundesausschuss der Nutzenbewer-</p>	<p>Zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V einschließlich der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Tragende Gründe zum Beschluss vom 9. März 2016. Die Bewertung des Zusatznutzens ist nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tung des IQWiG vom 11. Dezember 2015 [2]. Letztere blendet die jetzt vorliegende, breite wissenschaftliche Dokumentation zu Evolocumab aus [1]. Wie dargelegt steht die als Begründung hierfür vorgebrachte zu geringe Dauer der Studien mit Evolocumab im Widerspruch zu aktuellen Empfehlungen der Europäischen Zulassungsbehörde EMA [1].</p> <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für Evolocumab ist insofern ohne Bezug zur aktuellen klinischen Realität, als die Anwendung von Fibraten und Austauschharzen kaum mehr erfolgt und deren klinischer Nutzen unter Fachleuten uneinheitlich beurteilt wird [1]. Langzeitdaten zum Effekt von Evolocumab auf kardiovaskuläre Endpunkte liegen bereits vor und sind nach unserer Auffassung auch zu würdigen [3]. Selbst LDL-Cholesterin ist ein anhand aller vorstellbaren Kriterien validiertes Surrogat für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und damit bereits ein patientenrelevanter Endpunkt [1].</p> <p>Es trifft auch nicht generell zu, dass „das angestrebte Behandlungsziel mit anderen Lipidsenkern (als Evolocumab) ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen“ sei. Denn in der klinischen Wirklichkeit wird sich auch nach Ausschöpfung aller konventionellen, diätetischen und pharmakologischen Möglichkeiten bei Patienten mit schweren Fettstoffwechselstörungen die Konzentration des LDL-Cholesterins nicht ausreichend senken lassen. Es ist andererseits offenkundig, dass die Wirksamkeit von Antikörpern gegen PCSK9 allen etablierten Behandlungsmöglichkeiten überlegen ist. Dies wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss implizit und zu Recht auch wahrgenommen, indem Patienten mit allerhöchstem Risiko vom Versorgungsausschluss ausgenommen werden sollen.</p> <p>Mit diesen Ausnahmen folgt der Gemeinsame Bundesausschuss</p>	<p>Bei der unter Literaturstelle 3 zitierten Studie handelt es sich um eine Publikation zu 1-Jahres-Zwischenergebnissen der Studie OSLER. Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, da sie noch nicht abgeschlossen ist. Eine Überprüfung des IQWiG ergab, dass 1-Jahres-Zwischenergebnisse vorliegen. Bei der Studie OSLER handelt es sich um eine Extensionsstudie verschiedener „Elternstudien“ zu Evolocumab. Es konnte vom IQWiG anhand der verfügbaren Informationen nicht beurteilt werden, ob evtl. Teilpopulationen der in die Studie OSLER eingeschlossenen Patienten für die Beantwortung der Fragestellungen der Dossierbewertung relevant gewesen wären. Insgesamt blieb die Relevanz der Studie unklar. In der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der betroffene pharmazeutische Unternehmer eingeräumt, dass erste Hinweise zur Senkung des kardiovaskulären Risikos aus der Studie OSLER eine Endpunktstudie nicht ersetzen.</p> <p>Insgesamt ergibt sich keine andere Bewertung der vorliegenden Fragestellung.</p> <p>Der G-BA ist zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist. Neben anderen Aspekten wie der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer fehlenden Flexibilität der Dosierungen war die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend. Teilweise lagen auch gar keine direkt vergleichenden Studien vor. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Insofern sieht der G-BA nach Auswertung des vorhandenen wissen-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>grundsätzlich der in unserer Stellungnahme vom 5. Januar 2016 empfohlenen Einschränkung der Verordnung von Evolocumab auf Patientenpopulationen mit allerhöchsten kardiovaskulärem Risiko. Wir begrüßen dies ausdrücklich, weisen allerdings noch einmal nachdrücklich darauf hin, dass diese Einschränkung aus medizinischer und wissenschaftlicher Sicht nur vorläufig sein kann, bis die Endpunktstudie FOURIER die für eine abschließende Einschätzung notwendigen Daten geliefert hat. Dies gilt insbesondere für die Frage, ob für eine Behandlung mit Evolocumab wirklich nur Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie infrage kommen, wenn bereits eine progrediente vaskuläre Erkrankung vorliegt.</p> <p><b>Änderungsvorschläge:</b></p> <p>Im Einklang mit unserer Stellungnahme vom 5. Januar 2016 schlagen wir nachstehend beschriebene und begründete Anpassungen der Ausnahmeregelung vor [1].</p> <p>Der Verordnungsausschluss gilt nicht für Patienten,</p> <p>mit familiärer, homozygoter <i>und schwerer familiärer, heterozygoter</i><sup>a</sup> Hypercholesterinämie, <del>bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, bei denen trotz einer dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden</del></p>	<p>schaftlichen Erkenntnismaterials eine Verordnungseinschränkung aufgrund von Unwirtschaftlichkeit als gerechtfertigt an.</p> <p>Eine ausschließlich an den Jahrestherapiekosten der anderen medikamentösen Lipidsenker ausgerichtete Bestimmung des Erstattungsbetrages ist vorliegend nicht möglich, weil die Versorgung der in dem Ausnahmetatbestand zur Verordnungseinschränkung näher definierte relevante Patientengruppe nicht ausschließlich mit medikamentösen Lipidsenkern erfolgen kann, sondern mit anderen therapeutischen Optionen wie u.a. der Lipidapherese. Da dieser wesentliche Gesichtspunkt von den Vertragspartnern berücksichtigt und bei der preislichen Bemessung eines Erstattungsbetrages gewürdigt werden müsste, kann es als ausgeschlossen angesehen werden, dass im Ergebnis ein Erstattungsbetrag vereinbart wird, der die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die medikamentösen Lipidsenker nicht übersteigen wird. Unter diesem Gesichtspunkt würde die Versorgung von Patienten mit Evolocumab, bei denen als Therapiealternative Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den vorstehenden Bedingungen für Evolocumab vereinbarten Erstattungsbetrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Zusammengenommen hält es der G-BA daher für gerechtfertigt, die Verordnung von Evolocumab einzuschränken.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>kann</i>,<sup>b</sup></p> <p>oder</p> <p>- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie <del>bei therapieresistenten Verläufen<sup>c</sup>, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten<sup>d</sup> dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.<sup>e</sup></del> Es kommen nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV) infrage.</p> <p>Das Arzneimittel darf <i>erstmalig</i><sup>g</sup> nur durch <i>Fachärzte für Innere Medizin</i><sup>f</sup>, Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen, <i>Neurologen</i>, <i>Angiologen</i><sup>f</sup> oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.</p> <p><b>Begründungen:</b></p> <p>a) Zusatz „<i>und schwerer familiärer, heterozygoter</i>“ Hypercholesterinämie. Der klinische Verlauf der familiären Hypercholesterinämie ist variabel. Neben der „Gendosis“ (homozygot <i>versus</i> heterozygot) wird er durch endogen-konstitutionelle und exogen-nutritive Faktoren moduliert. Damit können auch bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie schwerste, mit konventionellen Maßnahmen</p>	<p>Der G-BA nimmt eine Änderung des zweiten Ausnahmetatbestandes dahingehend vor, dass bei Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie eine Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung erfolgen muss, dies jedoch nicht an eine bei diesen Patienten bereits vorliegende vaskuläre Erkrankung gebunden ist. Dabei kommen für eine Behandlung mit Evolocumab Patienten unter sehr</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht beherrschbare Hypercholesterinämien auftreten. Nicht selten erreicht das LDL-Cholesterin bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie vor Behandlung Konzentrationen, wie sie bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie gefunden werden. Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie führt im Durchschnitt zu einer um 20 Jahre früheren Manifestation der koronaren Herzkrankheit [4].</p> <p>Diesen Umständen kann durch individuelle Festlegung eines anzustrebenden LDL-Cholesterins und der dafür notwendigen therapeutischen Absenkung hinreichend Rechnung getragen werden. Der qualifizierte Therapeut ist aufgrund der Würdigung aller klinischen Umstände, insbesondere der Konzentration des LDL-Cholesterins unter maximal verträglicher, konventioneller Therapie und dessen Differenz zum individuellen Zielwert, in der Lage, dieses erforderliche Maß der Absenkung zu definieren. In diesem Sinn sehen wir eine <i>schwere</i> heterozygote familiäre Hypercholesterinämie dann, wenn das LDL-Cholesterin unter maximal verträglicher, konventioneller Therapie eine Konzentration von 160 mg/dl überschreitet.</p> <p>Bei solchen Patienten kann aufgrund der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015 eine LDL-Apherese durchgeführt werden. Wir sehen aber die belastende LDL-Apherese als eine „ultima ratio“ in der Behandlung an, die erst nach Ausschöpfung <u>aller</u> (inklusive PCSK9-Hemmung) medikamentösen Maßnahmen in Erwägung gezogen werden soll. Zudem ist die Behandlung mit PCSK9-Hemmern zwei-</p>	<p>hohem Risiko infrage, bei denen Familienangehörige schwere und frühzeitige Verläufe einer vaskulären Erkrankung (KHK, cerebrovaskulären Manifestation, pAVK) aufweisen.</p> <p>Vom Ausnahmetatbestand sind Patienten umfasst, bei denen davon ausgegangen wird, dass eine Indikation zur LDL-Apherese besteht. Daraus folgt nicht, dass bei jedem Patienten, bei dem eine Indikation für die LDL-Apherese besteht auch tatsächlich dieses Verfahren durchgeführt wird bzw. werden kann, weil z.B. patientenindividuelle Gründe einer solchen Behandlung entgegenstehen können.</p> <p>Sind die im Ausnahmetatbestand aufgeführten Kriterien erfüllt, kann Evolocumab verordnet werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>felsfrei wirtschaftlicher als die LDL-Apherese.</p> <p>b) Ersatz von „<i>bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</i>“ durch „<i>bei denen trotz einer maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann</i>“.</p> <p>Diese Formulierung schlagen wir vor, weil sie konsistent mit dem folgenden Spiegelsatz der Ausnahmeregelung ist. Wir schlagen auch an dieser Stelle eine obligate, detaillierte Dokumentation vor, um therapeutische Überlegungen und Dispositionen nachvollziehen zu können.</p> <p>c) Streichung von „<i>therapierefraktären Verläufen</i>“. Der Begriff ist zu unbestimmt, als dass er in der Praxis wesentlich zur Präzisierung der Ausnahmeregelung beitragen könnte. Insbesondere bleibt in der vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgeschlagenen Formulierung unklar, ob sich „therapierefraktär“ auf das Versagen bisheriger Maßnahmen zu Senkung des LDL-Cholesterins oder auf den klinischen Verlauf einer koronaren Herzerkrankung (akute Koronarsyn-drome in kurzen zeitlichen Abständen, ischämische Herzinsuffizienz), einer anderen vaskulären Erkrankung oder allfälliger weiterer Komorbiditäten bezieht.</p> <p>d) Streichung von: „<i>über einen Zeitraum von 12 Monaten</i>“. Das Do-kumentationserfordernis über einen Zeitraum von 12 Monaten wurde offensichtlich in Anlehnung an die „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Stand vom 16. Mai 2015 zur LDL-Apherese in den Entwurf aufgenommen [5].</p>	<p>Der G-BA erachtet bei der familiären, homozygoten Hypercholesterinämie die bestehende Formulierung im ersten Ausnahmetatbestand als sachgerecht.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ist die Formulierung „therapierefraktäre Verläufe“ in dem Sinne, dass trotz Ausschöpfung verfügbarer Therapieoptionen (maximale diätetische und medikamentöse lipidsenkende Therapie) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur LDL-Apherese besteht, ausreichend klar. Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen ausgeführt, ist eine ausschließlich an den Jahrestherapiekosten der anderen medikamentösen Lipidsenker ausgerichtete Bestimmung des Erstattungsbetrages vorliegend nicht möglich, weil die Versorgung der in dem Ausnahmetatbestand zur Ver-ordnungseinschränkung näher definierten relevanten Patientengruppe</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Während bei klinisch stabilen Patienten ein Zeitraum von 12 Monaten zur Ausschöpfung der konventionellen Therapie grundsätzlich noch zu rechtfertigen ist, trifft das nicht zu, wenn die koronare Herzerkrankung voranschreitet und/oder relevante Komorbiditäten vorliegen, also bei genau denjenigen Patienten, für die eine Verschreibung von Evolocumab vorgesehen ist. In solchen Fällen sehen wir es als einen ärztlichen Kunstfehler an, den indizierten Beginn einer Therapie so lange hinaus zu zögern, bis weitere Hospitalisierungen, Koronareignisse oder auch der Koronartod eintreten. Auch wenn die Dokumentation über einen Zeitraum von 12 Monaten zurzeit Voraussetzung für den Beginn einer LDL-Apherese und diese Frist damit bereits im Regelungskanon des Gemeinsamen Bundesausschusses verankert ist, wird sie doch vielen in der Wirklichkeit auftretenden Situationen überhaupt nicht gerecht, schon gar nicht wenn es um die Behandlung von Patienten mit allerhöchstem Risiko und kritischen Verläufen geht. Hier läge also ein innerer Widerspruch in der Ausnahmeregelung insofern, als einerseits die Behandlung auf Schwerstkranke beschränkt werden soll, bei diesen aber keine Dringlichkeit gesehen wird, mit der Behandlung auch schnellstmöglich zu beginnen.</p> <p>Anstatt die realitätsferne Frist von 12 Monaten nunmehr in völlig anderem Kontext fortzuschreiben, regen wir daher an, sie in der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ (LDL-Apherese) ebenfalls den Bedürfnissen des klinischen Alltags anzupassen.</p> <p>Wir schlagen auch ausdrücklich keine andere Frist vor, etwa drei oder sechs Monate, denn jede dieser Fristen kann im Einzelfall zu lange sein. Aus lipidologischer Sicht wäre eine Frist von drei Monaten ausreichend, denn der Erfolg einer einzelnen lipidsenkenden</p>	<p>nicht ausschließlich mit medikamentösen Lipidsenkern erfolgen kann, sondern mit anderen therapeutischen Optionen wie u.a. der LDL-Apherese.</p> <p>Insofern ist es sachgerecht, auf die LDL-Apherese als Vergleichsmaßstab abzustellen. Sie wurde auch im Verfahren nach § 35a SGB V als „ultima ratio“ für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht mehr infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Eine Dokumentationsfrist von 12 Monaten entspricht der geltenden Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Anlage I Nr. 1. Zur weiteren Angleichung und um gegebenenfalls erforderlichen Ausnahmeentscheidungen von dieser Vorgabe Rechnung zu tragen, wird das Wort „grundsätzlich“ eingefügt. Darüber hinaus ergibt sich keine Änderung.</p> <p>Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine chronische und bei Feststellung der Indikation zur LDL-Apherese häufig bereits länger bekannte und medikamentös therapierte Erkrankung handelt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Maßnahme (Dosissteigerungen, Wechsel des Statins, Kombination mit anderen Lipidsenkern) lässt sich bereits nach vier Wochen beurteilen. Diese Frist kann aber aus klinischer, vor allem kardiologischer Sicht und <i>quoad vitam</i> bereits zu lang sein.</p> <p>e) Streichung von „und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht“. Wir empfehlen, den Hinweis auf die LDL-Apherese an dieser Stelle im Interesse der Konsistenz der Ausnahmeregelung zu streichen.</p> <p>Die „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015 können LDL-Apheresen durchgeführt werden bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.</p> <p>Diese Indikation fordert weder das Vorliegen einer gesicherten, progredienten vaskulären Erkrankung noch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Sie ist daher weniger spezifisch. Die Ausnahmeregelung würde durch den Hinweis auf die LDL-Apherese inkonsistent, der Kreis von Patienten würde zunächst unpräzise erweitert, um ihn im nächsten Satz („Es kommen...“) richtigerweise wieder einzugrenzen.</p> <p>Denn die in der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ genannte Indikation für die LDL-Apherese ist deutlich breiter (auch wenn derzeit nur etwa</p>	<p>Wie bereits ausgeführt, ist es sachgerecht, in der hier vorliegenden Verordnungseinschränkung auf die LDL-Apherese als Vergleichsmaßstab abzustellen. Sie wurde auch im Verfahren nach § 35a SGB V als „ultima ratio“ für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht mehr infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Der stärkeren Eingrenzung in der Verordnungseinschränkung zu Evolocumab stimmt der Stellungnehmer zu, insofern ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3.000 Patienten diese Therapie erhalten) als die von uns in unserer Stellungnahme vom 5. Januar 2016 vorgeschlagene Indikation für Antikörper gegen PCKS9.</p> <p>f) Ergänzung um „<i>Fachärzte für Innere Medizin</i>“. Wir gehen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss einig, dass die Verordnung von Evolocumab vorerst sinnvollerweise von Fachärzten mit einschlägiger Vorbildung vorgenommen werden sollte. Sowohl Indikationsstellung und Durchführung der Behandlung sind aber insgesamt unproblematisch, zumindest nicht anspruchsvoller als eine Insulinbehandlung. Die Behandlung mit Evolocumab ist sicher, komplexe Arzneimittelwechselwirkungen sind weder berichtet noch zu befürchten. Die Verordnung von Evolocumab wird daher auch Fachärzte für Innere Medizin nicht überfordern, zumal mit der Ausnahmeregelung die Indikation hinreichend präzisiert und diese von Fachärzten für Innere Medizin auch verstanden wird.</p> <p>Ergänzung um „<i>Neurologen, Angiologen</i>“. Die im Vorschlag des Gemeinsamen Bundesausschusses völlig zu Recht genannten Gefäßkrankungen „cerebrovaskuläre Manifestation“ und „pAVK“ werden von Neurologen und Angiologen behandelt. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum diese Berufsgruppen von einer Verordnung von Evolocumab ausgeschlossen werden sollen.</p> <p>g) Ergänzung von „<i>erstmalig</i>“. Jedwede Indikation für eine lipidsenkende Therapie gilt lebenslang. Nach Absetzen einer lipidsenkenden Pharmakotherapie kehren die Konzentrationen der Lipoproteine innert weniger Wochen wieder auf die Werte vor Therapiebeginn zurück. Aus diesem Grund ist sicherzustellen, dass eine Behandlung mit Evolocumab langfristig durchgeführt wird. Wir schlagen vor, überflüssige Belastungen für Patienten und der Ressourcen im</p>	<p>Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Evolocumab für die beschriebene Patientengruppe unter hohem Risiko mit therapierefraktären Verläufen auf dafür spezialisierte Fachärzte einzuschränken. Der G-BA kommt jedoch den vorgebrachten Einwänden in Teilen nach und nimmt eine Öffnung der Regelung dahingehend vor, dass nur die Einleitung und Überwachung der Therapie durch die genannten Fachärzte erfolgen muss. Damit können Folgeverordnungen im hausärztlichen Bereich auch z.B. durch Fachärzte für Allgemeinmedizin erfolgen.</p> <p>Darüber hinaus werden Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie mit aufgenommen.</p> <p>Der G-BA sieht damit das Spektrum der von der Regelung umfassten Facharztgruppen für diese spezielle Patientengruppe als ausreichend an.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesundheitswesen zu vermeiden, wie sie durch die regelmäßige Konsultation von Fachärzten dann entstehen, wenn lediglich eine Verschreibung ansteht. Die öffentlich geführte Diskussion um lange Wartezeiten bei Facharztterminen ist hinreichend bekannt, die Fortführung einer einmal begonnenen und gut vertragenen Behandlung mit Evolocumab kann ohne Gefahr für den Patienten vom Hausarzt übernommen werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF) 2016. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Evolocumab/Repatha®, 5. Januar 2016; [http://www.dgaf.de/wp-content/uploads/2016/01/Schriftliche\\_Stellungnahme\\_Evolocumab\\_DGAF.pdf](http://www.dgaf.de/wp-content/uploads/2016/01/Schriftliche_Stellungnahme_Evolocumab_DGAF.pdf) [Zugriff am 07.03.2016].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. Evolocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11\\_A15-38\\_Evolocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11_A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [Zugriff am 07.03.2016].
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372(16):1500-9.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013 ; 34(45):3478-90.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung; [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL\\_2015-02-19\\_iK-2016-05-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf) [Zugriff am 07.03.2016].

### 3.10 Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen

Datum	<< 1.3.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Evolocumab AMGEN/AMNOG/2016-02-09_AM-RL-III_SN_Evolocumab >>
Stellungnahme von	<<Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen: Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz An-dernach, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Professor Dr. Norbert Weiß, Dresden, Olden-burg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

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

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Stellungnehmer:

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

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

Stellungnehmer:

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Algorithmen (2,3).</p> <p>Die maximale Wirkung lipidsenkender Therapie ist klinisch bereits nach einer Anwendung von zwei bis höchstens fünf Wochen erkennbar (4). Zur klinischen Diagnose einer Statintoleranz gehört eine zeitliche Assoziation der Beschwerden mit der Statin-Einnahme und als bestätigend gilt das Auftreten der Beschwerden bei Reexposition nach Einnahmepause (5). Unter diesen Kriterien ist eine Statin-Unverträglichkeit in maximal 3 Monaten objektivierbar.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>---von Patienten mit <b>nach klinischen Kriterien</b> heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von <b>mindestens 3 Monaten</b> dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt wer-</p>	<p>Zur Ergänzung „klinische Kriterien“ siehe oben</p> <p>Zur Dokumentationsfrist siehe Bewertung vorheriger Einwände.</p>

Stellungnehmer:

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den kann...	
	<p><b>Anmerkung:</b>  <i>...nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)...</i></p> <p>Auf der Basis genetischer Befunde und klinischer Daten nimmt der Behandlungsnutzen lipidwirksamer Therapie mit dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zu (6, 7,8). Kriterien für eine Progredienz vaskulärer Erkrankungen gehören zur den vom GBA festgelegten Bedingungen für die Durchführung einer Lipidapherese bei Lp(a)- Erhöhung (9). Sie ist keine Bedingung für die Indikationsstellung der LDL- Apherese.</p>	<p>Der G-BA nimmt eine Änderung dahingehend vor, dass das Wort „progredient“ gestrichen wird.</p> <p>Darüber hinaus wird der Richtlinienentwurf insofern geändert, als dass bei Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie eine Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung erfolgen muss, dies jedoch nicht an eine bei diesen Patienten bereits vorliegende vaskuläre Erkrankung gebunden ist. Dabei kommen für eine Behandlung mit Evolocumab Patienten unter sehr hohem Risiko infrage, bei denen Familienangehörige schwere und frühzeitige Verläufe einer vaskulären Erkrankung (KHK, cerebrovaskulären Manifestation, pAVK) aufweisen.</p>

Stellungnehmer:

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>... Patienten mit gesicherter heterozygoter Manifestation und vaskulärer Erkrankung</p>	<p>Dass die Verordnungseinschränkung enger gefasst ist als die Regelungen zur Durchführung einer LDL-Apherese wird auch vor dem Hintergrund fehlender Daten zu Langzeitwirkungen von Evolocumab als gerechtfertigt angesehen.</p>
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>...sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren ( zum Beispiel Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III oder NYHA IV) in Frage.</i></p> <p>Weitere Risikofaktoren sind als Hinweise auf ein globales kardiovaskuläres Risiko in Evidenz-basierten Leitlinien ein Kriterium für die Intensität lipidsenkender Maßnahmen in der Primärprävention. Sie haben diese Bedeutung weder in der Sekundärprävention noch bei Familiärer Hypercholesterinämie. Für den Stellenwert der Lipidsenkung bei Herzinsuffizienz existiert keine therapeutische Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien.</p>	<p>Zur Eingrenzung der unter besonderem Risiko stehenden Patientengruppe, die vom Ausnahmetatbestand umfasst ist, sieht der G-BA das Vorliegen weiterer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse als notwendig an. Für Evolocumab ist der Zusatznutzen nicht belegt, Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten fehlen.</p> <p>Der G-BA kommt dem Einwand jedoch insofern nach, dass der Risikofaktor Herzinsuffizienz gestrichen wird.</p>

Stellungnehmer:

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>...sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (zum Beispiel Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) <del>oder Herzinsuffizienz NYHA III oder NYHA IV</del> in Frage.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das Arzneimittel darf nur von Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.</i></p> <p>Solange eine Familiäre Hypercholesterinämie asymptomatisch geblieben ist, kann der Kontakt mit den angeführten Arztgruppen ausgeblieben sein. Dies ist eine mögliche Erklärung für Unterdiagnostik und Unterbehandlung der Störung, der mit dem Erwerb der Bezeichnung Lipidologe entgegengewirkt wird. Cerebrovaskuläre Krankheitsmanifestationen behandelt initial vor allem der Neurologe.</p>	<p>Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Evolocumab für die beschriebene Patientengruppe unter hohem Risiko mit therapierefraktären Verläufen auf dafür spezialisierte Fachärzte einzuschränken. Der G-BA kommt jedoch den von anderen Stellungnehmern vorgebrachten Einwänden in Teilen nach und nimmt eine Öffnung der Regelung dahingehend vor, dass nur die Einleitung und Überwachung der Therapie durch die genannten Fachärzte erfolgen muss. Damit können Folgeverordnungen im hausärztlichen Bereich auch z.B. durch Fachärzte für Allgemeinmedizin erfolgen.</p> <p>Darüber hinaus werden Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie mit aufgenommen.</p>

Stellungnehmer:

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Arzneimittel darf nur von Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen, <b>Neurologen</b>, Angiologen, an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte <b>oder für Diagnostik und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen qualifizierten Ärzten verordnet werden.</b></p>	<p>„Lipidologen“ sind sowohl durch die im Beschluss aufgenommenen Facharztbezeichnungen als auch zusätzlich durch die Beschreibung „an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte“ umfasst.</p> <p>Der G-BA sieht damit das Spektrum der von der Regelung umfassten Facharztgruppen für diese spezielle Patientengruppe als ausreichend an.</p>

## Literaturverzeichnis

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003766/WC500191401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003766/WC500191401.pdf)
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al., Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec; 34(45):3478-90a
3. Klose G, Laufs U, März W, Windler E Familiäre Hypercholesterinämie, Entwicklungen in Diagnostik und Behandlung. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Aug 4;111(31-32):523-9
4. Kakara M, Nomura H, Fukae M et al., Population pharmacodynamic analysis of LDL-cholesterol lowering effects by statins and co-medications based on electronic medical records. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Oct;78(4):824-35.
5. 36. Laufs U, Scharnagl H, Halle M et al., Behandlungsoptionen bei Statin-assoziierten Muskelbeschwerden. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(44): 748-55.
6. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study *BMJ*. 2008 Nov 11;337:a2423
7. Brown MS, Goldstein JL, *Biomedicine*. Lowering LDL-not only how low, but how long? *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1721-3
8. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease, *N Engl J Med* 2006; 354:1264-1272
9. <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-724/2008-06-19-Abschluss-Apherese.pdf>

**3.11 Stellungnahme der Gemeinschaftspraxis Dr. M. Ballmann, Dr. R. Strupp, Dr. A. Wagner, Dr. F. Seydlitz**

Datum	03.03.2016
Stellungnahme zu	Evolocumab
Stellungnahme von	Gemeinschaftspraxis Dr. med. Martin Ballmann – Dr. med. Roland Strupp Dr. med. Albrecht Wagner – Dr. med. Frank Seydlitz Innere Medizin/Nephrologie/Diabetologie/Hypertensiologie Leitende Ärzte der KfH Nierenzentren Trier, F.-Wilhelm- Str. und Saarburg Lipidapherese Zentrum Friedrich-Wilhelm Straße 23 - 54290 Trier

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Gemeinschaftspraxis Dr. med. Martin Ballmann – Dr. med. Roland Strupp - Dr. med. Albrecht Wagner – Dr. med. Frank Seydlitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der bisherigen Arzneimittelrichtlinie wird nicht Stellung genommen, ob Patienten, die eine Lipidapheresebehandlung durchführen, zusätzlich auch einen PCSK9-Inhibitor erhalten dürfen. In einem vorliegenden Fall lässt sich bei schwerer genetisch bedingter Fettstoffwechselstörung trotz optimaler Medikation, diätetischen Therapiemaßnahmen und Lipidapheresetherapie kein befriedigendes LDL-Cholesterin etablieren. Zudem kam es zu einer Progredienz der kardiovaskulären Erkrankung unter der langjährigen Lipidapheresetherapie.</p> <p>Unserer Meinung nach wäre es ethisch nicht vertretbar, den schwerstkranken Patienten, die einer Lipidapheresetherapie bedürfen, gerade diese sinnvolle Therapieerweiterung zu verweigern. Die Durchführung einer Therapie kann keine Contraindikation zur Durchführung einer zweiten indizierten und sinnvollen Therapie sein.</p> <p>Anlässlich des beiliegenden Falles lässt sich dies illustrieren.</p> <p>Somit halten wir es für sinnvoll, die Genehmigung in der Form zu erweitern, dass Patienten, die trotz optimaler diätetischer, medikamentöser und lipidapheretischer Therapie mit den LDL-Werten nicht in die gewünschte Bereiche zu bringen sind und die gleichzeitig unter diesen Therapien weiterhin eine progrediente vaskuläre Erkrankung haben, eben-</p>	<p>Im Verfahren nach § 35a SGB V hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw. die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Die Regelung in Anlage III schließt eine begleitende Therapie nicht aus.</p> <p>Die Entscheidung über eine begleitende medikamentöse Therapie ist im jeweiligen Einzelfall zu treffen.</p> <p>Ein Änderungsbedarf am Richtlinien text ergibt sich nicht.</p>

Stellungnehmer:

Gemeinschaftspraxis Dr. med. Martin Ballmann – Dr. med. Roland Strupp - Dr. med. Albrecht Wagner – Dr. med. Frank Seydlitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
falls die Möglichkeit zu bieten, eine PCSK9-Inhibitor-Therapie wie Evolocumab zu erhalten. Dies würde sicher nur wenige Patienten betreffen. Alternativ käme nur eine Verkürzung des Aphereseintervalls mit erheblichen Mehrkosten in Frage.	

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschrän-  
kungen und -ausschlüsse  
Evolocumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. April 2016  
von 15.55 Uhr bis 17.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Grajer

Herr Dr. Michailov

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Sauer

Frau Dr. Gartner-Freyer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Prof. Dr. Paar

Herr Gebhardt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH**:

Herr Joksch

Frau Glatte

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)**:

Herr Dr. Kortland

Herr Poß

Angemeldete Teilnehmerin für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Marquardt (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Klör

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Blankenberg

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)**:

Herr Dr. Schettler

Angemeldete **Ärztinnen ausgewählter Lipidambulanzen (Einzelsachverständige)**:

Frau Dr. Otte

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

Frau Dr. Vogt

Beginn der Anhörung: 15.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich begrüße die in den Saal Gekommenen ganz herzlich. Mein Name ist Vöcking. Wer mich nicht kennt: Ich vertrete Herrn Hecken, der kurzfristig abgerufen wurde. Ich bitte um Nachsicht, wenn Sie ihn heute hier nicht persönlich erleben, sondern mit mir vorliebnehmen müssen. Bei unserer heutigen Anhörung geht es um eine Verordnungseinschränkung bei dem Wirkstoff Evolocumab.

Es ist jetzt das übliche Verfahren. Ein Teil von Ihnen kennt das Verfahren, und trotzdem bitte ich um Nachsicht, wenn ich immer wieder auf das Prozedere hinweisen muss. Schriftlich haben Stellung genommen Amgen, Sanofi-Aventis, Novartis, Teva, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, BPI, der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, BAH, die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, DGfN, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG, die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, Lipid-Liga, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, die Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, DGK, Ärzte aus ausgewählten Lipidambulanzen sowie die Gemeinschaftspraxis Dr. Ballmann, Dr. Strupp, Dr. Wagner und Dr. Seydlitz. – So weit für das Protokoll.

Ich möchte auch für das Protokoll zunächst feststellen, wer anwesend ist. Für die Amgen GmbH be-grüße ich Herrn Dr. Grajer und Herrn Dr. Michailov, von Novartis Pharma GmbH Herrn Dr. Sauer und Frau Dr. Gartner-Freyer, für Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Herrn Professor Dr. Paar und Herrn Gebhardt, für die Teva GmbH Herrn Joksch und Frau Glatte, für den BAH Herrn Dr. Kortland und Herrn Poß – der BPI ist heute nicht vertreten, er hat sich entschuldigt –, für die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen Herrn Professor Dr. Klör, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herrn Professor Dr. Blankenberg, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. Herrn Privatdozent Dr. Schettler sowie verschiedene Ärzte aus ausgewählten Lipidambulanzen, wie ich hier sehe, Frau Dr. Otte, Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen, Charité, sowie Frau Dr. Vogt.

Noch ein Wort zum Verfahren. Viele von Ihnen wissen es und kennen es aus alter Erfahrung: Es wird ein Wortprotokoll geführt. Meine Bitte wäre, wegen des Protokolls – es läuft auch eine Aufnahme mit –, wenn Sie etwas sagen, Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen zu nennen, das Sie vertreten, damit Ihre Äußerung entsprechend zugeordnet werden kann.

Ich will aus den einzelnen Stellungnahmen nicht viele Dinge zitieren. Schwerpunktmäßig geht es um folgende Dinge. Wie gehen wir mit der FOURIER-Langzeitstudie um? Kann man handeln, sollte man handeln, sollte man etwas verschieben? Es geht auch um die Dokumentationsfrist von zwölf Monaten. Meine Anregung wäre, zwei, drei Punkte besonders zu thematisieren. Der erste: Ist die Forderung einer progredienten Erkrankung als Voraussetzung für die Verordnung von PCSK9-Inhibitoren gerechtfertigt, ja oder nein? Eine Frage an die Kliniker ist: Wie ist die Progredienz zu definieren? Nächster Aspekt: Ist Herzinsuffizienz ein eigener Risikofaktor für Komplikationen? Der dritte Kreis: Wie ist es insgesamt mit der Dokumentationsfrist von zwölf Monaten? Gibt es damit Probleme, wenn ja, welche, unter Beachtung – das sage ich gleichzeitig –, dass sich diese Dokumentationspflicht aus den Pflichten für die Lipidapherese herleitet? – Dies sind die Schwerpunkte. Unbenommen ist es, andere Themen zu benennen.

Das Verfahren ist wie üblich. Meine Anregung wäre, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer es will, Amgen mit einer kurzen einleitenden Stellungnahme beginnt. Meine Bitte wäre, Ihre schriftliche Stellungnahme nicht von A bis Z vorzulesen, sondern schwerpunktmäßig einige Themen herauszugreifen. – Herr Dr. Grajer.

**Herr Dr. Grajer (Amgen):** Ich bin als stellvertretender Geschäftsführer für die Amgen GmbH in München verantwortlich. Wir begrüßen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss eine Lösung für Hochrisikopatienten anbietet, deren medikamentöse Therapieoptionen ausgeschöpft sind und die für eine Apheresebehandlung infrage kommen würden. Mit der Verordnung von Evolocumab – Repatha – steht – was Sie auch in den Tragenden Gründen ausführen – eine potenzielle medikamentöse Therapie zur Verfügung, die eine Option für die Patienten darstellt und – auch in den Tragenden Gründen ausgeführt – einen wirtschaftlichen Nutzen gegenüber der Apherese darstellt. Wir wollen das jetzt nicht weiter ausführen. Wir würden bei spezifischen Fragen näher dazu Stellung nehmen. Wir haben in der Stellungnahme zwei Punkte, zum einen zu FOURIER, zum anderen zur Dokumentation der Patienten. Die medizinischen Experten können dazu sehr viel detaillierter Stellung nehmen. Der erste Fragenkomplex war FOURIER. Wenn Sie interessiert sind, kann Herr Dr. Michailov sicherlich einige Punkte zusätzlich erwähnen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, das wäre ganz gut.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Zu der FOURIER-Studie. Wir hatten uns bei der mündlichen Anhörung im AMNOG-Bewertungsverfahren dazu geäußert. Wir erwarten die FOURIER-Daten in der zweiten Hälfte dieses Jahres. Es ist eine Event-getriebene Studie, das heißt, der Zeitpunkt lässt sich nicht genau definieren. Wir sind mit der FOURIER-Studie schon ziemlich weit, die Rekrutierung ist abgeschlossen, die Events sind so gut wie alle zusammengekommen. Daher wissen wir, dass wir in der zweiten Jahreshälfte zumindest über den primären Endpunkt berichten können. Die Events, die dort geplant sind, werden in der zweiten Jahreshälfte zusammenkommen.

Wir sehen dieses Verfahren – das ist der erste Punkt unserer Stellungnahme –, das parallel zum AMNOG-Verfahren läuft, nur so lange als statthaft, bis die FOURIER-Daten vorliegen. Diesen Punkt haben wir als ersten Punkt in unserer Stellungnahme ganz deutlich adressiert. Wir sind der Ansicht, dass mit dem Verordnungsaußchluss bzw. der Verordnungsspezifizierung und -einschränkung bestimmte Patientengruppen, die aufgrund des Risikoprofils schon heute Repatha benötigen, dementsprechend Repatha auch bekommen können und mit den FOURIER-Daten auch der Nachweis erbracht wird, dass wir nicht nur LDL-C senken können, sondern tatsächlich auch kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren können. Dementsprechend hatten wir als ersten Punkt geäußert, dass wir die Verordnungseinschränkung nur als so lange gültig sehen, bis der Nachweis erbracht wurde. – So viel dazu. Wenn Sie Fragen haben, stehe ich gerne zur Verfügung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich vermute, dass es dazu erst einmal keine Fragen gibt. Im Grunde muss man abwarten, bis die Studie vorliegt, und dann muss man die entsprechenden Schlüsse daraus ziehen. Ich nehme es als so in den Raum gestellt für das Protokoll. Meine Anregung wäre, wenn Sie damit einverstanden sind, dass wir gleich den zweiten Punkt aufgreifen, der auch einer der Hauptpunkte in ihrer Stellungnahme ist, die Dokumentationspflicht. Sie haben einen Zeitraum von drei bis zwölf Monaten vorgeschlagen. Ich habe eben darauf hingewiesen, woraus sich die zwölf Monate ableiten. Vielleicht können Sie es auch im Zusammenhang mit der abgeleiteten Frist noch einmal begründen.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Sehr gerne. Der zweite Punkt, den wir in unserer Stellungnahme adressiert haben, ist die vorgeschlagene Dokumentationsfrist im Text der Verordnungseinschränkung. Dort steht, dass der Arzt regelhaft vorher über zwölf Monate dokumentieren muss, dass der Patient seine Zielwerte nicht erreichen kann. Da wir hier ein Kollektiv von Patienten haben, die Höchstisikopatienten sind – es geht um Sekundärpräventionspatienten, die zusätzlich weitere Risikofaktoren aufweisen –, ist bei diesen Patienten ein höheres Risiko für weitere kardiovaskuläre Events vorhanden. Bei diesem Patientenkollektiv sehen wir es als kritisch an, dass man per se über alle hinweg zwölf Monate als Dokumentationszeitraum fordert. Es sind progrediente Patienten, Patienten, die tatsächlich das Risiko haben, in den nächsten Wochen, Monaten – dies kann keiner direkt beantworten – ein kardiovaskuläres Ereignis zu haben, und dementsprechend darf nicht allzu lange zugewartet werden. Das muss immer im Ermessen des behandelnden Arztes liegen. Wir sind der Meinung, dass eine Dreimonatsfrist, die es dem Arzt erlaubt, andere medikamentöse Optionen auszuprobieren

ren, um zu sehen, inwieweit die Zielwerte erreicht werden können, ausreichen müsste. Wir sind der Meinung – wir würden es nicht genauer spezifizieren wollen, das war jetzt nur ein Vorschlag unsererseits –, dass die zwölf Monate ein zu langer Zeitraum sind, um sie für alle Patienten und diejenigen, die in der Verordnungseinschränkung definiert sind, pauschal zu fordern. Wir würden diesen Punkt hier gerne zur Diskussion stellen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich würde diese Frage gerne an die Kliniker richten. Ich weiß nicht, wer sich dazu äußern könnte – Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Jeder von uns, der mit diesen Patienten tagtäglich zu tun hat, weiß, dass man dafür nicht zwölf Monate braucht. Ich denke, drei Monate ist gut, und dann muss das auch alles anständig gemacht und zügig durchgeführt werden und der Patient behandelt werden. Wenn wir damit so lange – ich sage das auf meine norddeutsche Art - rumtüttern, dann geht der Patient wieder woanders hin, hat das nächste Ereignis oder weiß der Kuckuck, was da alles passiert. Diese Hochrisikopatienten müssen wirklich gut geführt und streng an die Hand genommen werden, und die Werte müssen behandelt werden. Das, glaube ich, kann jeder von uns in drei Monaten exakt hinkommen. Es ist eine gute Forderung für die Ärzte, das sehr diszipliniert hinzubekommen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Professor Steinhagen-Thiessen. Zu diesem Thema hat sich auch Herr Schettler gemeldet.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Ich kann das, was die Vorredner gesagt haben, nur unterstützen. Drei Monate ist ein gut erreichbares Ziel. Wir haben hier Patienten, die – es ist gesagt worden – Hochrisikopatienten sind. Das heißt, da kann sehr schnell ein kardiovaskuläres Ereignis kommen, das mit dem Tod ausgeht. Das kann nicht Ziel dieser Kalkulation sein. Vielmehr geht es darum, etwas zu verhindern, es geht um die Sekundärprävention. Da muss man so schnell wie möglich eingreifen. Deswegen – das gebe ich noch zu bedenken – ist die Dokumentation so wichtig, dass ich meine etablierte konservative Therapie – dazu gehört die Statin-Therapie – ausgereizt und entsprechend dokumentiert habe. Was nicht sein darf, ist, dass Patienten nicht ausreichend oder vollständig therapiert werden und man dann schnell auf ein teureres Verfahren ausweicht. Das kennen wir zur Genüge auch von der Lipoproteinapherese. Wir hatten dann entsprechende Patienten bei uns in der Lipidambulanz vorgestellt bekommen, die ein bisschen Statin bekommen hatten, und dann wurde sofort an die Apherese gedacht. Das geht nicht, sondern es muss klar dokumentiert sein: Ich habe die etablierte konservative Therapie ausgereizt und muss den nächsten Schritt wagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Vogt hat sich dazu äußern wollen. Bitte.

**Frau Dr. Vogt (Einzelsachverständige):** Sie hatten es in Ihrem Eingangsstatement gesagt, die zwölf Monate kommen aus der Richtlinie für die Lipidapherese. Wir erleben im Alltag, wenn wir Patienten haben, die schwer betroffen sind, immer wieder, dass wir in diesem Zwölf-Monats-Abschnitt hängen und nicht weiter therapieren dürfen und die Leute ein nächstes Ereignis haben. Das ist fürchterlich. Die zwölf Monate sind auch für die Apherese viel zu lang und medizinisch nicht vernünftig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich gehe in die gleiche Richtung. Wenn ich erwarte, dass ein möglichst frühzeitiger Einsatz einer Behandlung diese Patienten retten kann: Gibt es Daten dazu, dass eine Kaplan-Meier-Kurve bei Patienten, die eine LDL-Apherese bekommen, innerhalb der nächsten Zeit wirklich deutlich weniger Ereignisse haben? Wenn ich mir die EMPA-REG-Studie anschau, so passiert da nach vier Wochen schon irgendetwas. Oder müssen die Patienten erst einmal ein Jahr behandelt werden? Gibt es dazu Daten?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schettler, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Ich kann mich direkt dazu äußern. Seinerzeit haben wir deutschlandweit das Aphereseregister aufgebaut. Ich bin der Sprecher dieser Gruppe. Wir haben Zahlen in der Form, dass man sagen kann, mit Beginn der Lipoproteinapherese profitiert der Patient und hat nach einem halben Jahr seine Risikoreduktion. Dies ist im Übrigen schon in

der Hokuriku-Studie 1998 – sehr umstritten – gezeigt worden. Wir können es aus den Aphereseregisterdaten deutlich ableiten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Frau Steinhagen-Thiessen, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Auch wir haben es entsprechend publiziert. Ich kann es Ihnen gerne zuschicken, Herr Rodewyk, wenn Sie mir Ihre Visitenkarte geben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Rodewyk, ich gehe davon aus, es ist ausreichend beantwortet.

**Herr Müller:** Ich wollte von der Geschäftsführung her sagen, dass das natürlich Daten sind, die auch den G-BA insgesamt interessieren und nicht Herrn Rodewyk alleine.

(Heiterkeit)

Wenn Sie dann schon eine Stellungnahme abgeben, dann würden wir natürlich darum bitten, dass wir die Daten bekommen, weil der G-BA auch die Richtlinie zur Apherese beschlossen hat. Wenn Sie jetzt so argumentieren, dass auch da die zwölf Monate nicht adäquat sind, dann würde das den G-BA in diesem Punkt natürlich interessieren.

(Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen: Bekommen Sie morgen!)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das hatte ich irgendwie auch so verstanden. – Herr Klör.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Vielleicht nur als Erklärung zu diesem Punkt der zwölf Monate. Traditionellerweise macht man in der Lipidtherapie ein Bottom-up-Verfahren. Man fängt mit niedrigen Dosen an und steigert das. Bei diesen Patienten dauert es natürlich zu lange, wenn man dieses Verfahren einhält. Man weiß nach etwa vier Wochen, was eine bestimmte Statin-Konzentration oder Kombinationstherapie gemacht hat. Aber wenn Sie drei, vier, fünf verschiedene Stufen addieren, dann sind Sie bei einem sehr langen Zeitraum. Das heißt, vernünftigerweise steigt man bei diesen Patienten – das machen wir im klinischen Alltag alle – sofort hoch ein. Das heißt, man weiß nach drei Monaten, ob das höchste Regime, das man sich vorstellen kann, tatsächlich greift. Das gilt – das muss man ganz offen sagen – auch für die Aphereseintegration. Die zwölf Monate sind auch dafür echt zu lange.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Gibt es noch weitere Bemerkungen zu dem Thema der zwölf Monate? – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich hätte eine Frage zu der Patientenpopulation. Was sind das für Patienten? Die haben erhöhte LDL-Werte schon länger. Sie sagen, es sind Hoch- oder Höchstisikopatienten. Wie wurden die vorher behandelt, wenn die keine längere als eine dreimonatige Therapie aushalten? Die müssen doch vorher schon behandelt worden sein. Die werden nicht von null Risiko auf Höchstisiko hochgestuft.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die Beantwortung machen wir der Reihenfolge nach. Frau Otte, Sie sind die Erste.

**Frau Dr. Otte (Einzelsachverständige):** Bei den Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, die eine reine hohe LDL-Erhöhung haben, können wir statistisch ausrechnen, wo wir mit dem Wert etwa ankommen. Jeder reagiert vielleicht unterschiedlich, noch heftiger oder weniger stark. Bei den lebensstilabhängigen Mitbeeinflussungen ist es manchmal auch langwieriger, weil wir es als Therapie mit einführen und schauen, ob wir nicht doch auf einmal Zielwerte erreichen, die wir vorher durch die Statin-Therapie alleine nicht erreicht haben. Die familiäre Hypercholesterinämie macht es uns ganz einfach. Da kommt einer mit einem LDL-Ausgangswert von 250 oder 300 oder 400 mg/dl, und wir können entsprechend der medikamentösen Therapie einen gewissen Erwartungswert nennen, gehen schnell mit einer hohen Dosis hinein. Man fängt vielleicht nicht gleich mit Ezetimib *und* Statin an, auch wegen Unverträglichkeiten, aber nach drei Monaten ist ganz klar, wo wir mit den Werten sind und ob wir angekommen sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Wie wir alle wissen, ist hohes Cholesterin weit verbreitet. Wenn wir versuchen, all die Patienten, die erhöhte Werte haben, egal ob stark, mittel oder sonst wie erhöht, in drei Gruppen einzuteilen, so haben wir einmal die Gruppe derjenigen, die vielleicht mit 70 Jahren einen Herzinfarkt haben, dann die Gruppe, die vor dem 50. oder um das 50. Lebensjahr einen Herzinfarkt, Stents, Bypass usw. haben, und dann haben wir eine kleine Gruppe, die so etwas schon in ganz frühem Alter hat, das sind die Homozygoten. Es geht nur um die beiden letztgenannten Gruppen. Die haben in der Regel eine eindeutige positive Familienanamnese und, wie Frau Otte schon gesagt hat, einen relativ hohen Ausgangswert. Da wissen Sie am ersten Tag, wenn der in unsere Ambulanz kommt, um wen es sich hier handelt. Nur über diese Patienten reden wir hier. Das ist nicht immer so einfach klarzumachen, weil alle Leute von hohem Cholesterin usw. reden. Aber hier handelt es sich eindeutig um Hochrisikopatienten, und die haben in der Regel auch eine genetische Ursache.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Haben Sie Anhaltspunkte, um welche Größenordnungen von Patientenzahlen es da geht? Wir haben bei dem G-BA-Beschluss gelernt, dass drei Patientengruppen aufgemacht worden sind, Gruppe A 270.000, Gruppe B – diejenigen, für die die Statine nicht mehr geeignet sind – 2.000 oder 14.000, ich weiß es nicht genau, und für die Gruppe C, die die Adressatenpopulation eigentlich auch hier sein sollte, hat der G-BA die Daten über den Einsatz der Apherese zugrunde gelegt. Mich würde interessieren, welche Größenordnungen an Patienten der Gruppen 2 und 3, mit 50 Jahre und Myokardinfarkt oder noch früher, es gibt. Was sind das für Patienten?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Da gibt es unterschiedliche Zahlen. Die sind 1 : 500.000 und 1 : 200.000. Man muss sagen, die Holländer haben ein sehr gutes Register, weil sie schon bei Geburt den Test auf Cholesterin machen und deshalb sagen können, welches Kind bereits genetisch betroffen ist. Die Holländer haben herausgefunden, dass es 1 : 200.000 ist. Wir wissen aber auch, dass es immer auch ethnische Unterschiede gibt, viele Migranten, wenige Migranten. Sie können damit rechnen, dass es zwischen 1 : 500.000 und 1 : 200.000 liegt. Auch diese Paper können wir Ihnen gerne zuschicken.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dann wäre meine Bitte, auch dies dem G-BA zur Verfügung zu stellen. – Herr Mayer, noch einmal.

**Herr Dr. Mayer:** Eine kurze Nachfrage. Waren das die Homozygoten, die Sie jetzt meinen, oder die Gruppe 2, die im mittleren Lebensalter einen Myokardinfarkt hat?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Otte, Sie nicken?

**Frau Dr. Otte (Einzelsachverständige):** Das waren von den Werten her die Homozygoten. Wir haben ansonsten eine Häufigkeit bei der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie mit geschätzt 1 : 500. Seit wir die holländischen Daten haben, gehen wir eher von 1 : 250 aus, die diese Störung haben. Natürlich müssen die nicht alle mit PCSK9-Inhibitoren behandelt werden. Wir bekommen viele auch medikamentös mit Statin gut eingestellt. Manche haben 200er-LDL-Werte, da werden wir vielleicht bei fast allen hinkommen, wenn die keine Unverträglichkeiten haben, aber wir haben auch welche mit 400er-, 350er-Werten, je nachdem, was die für eine Stelle auf dem Gen haben, die auffällig ist. Danach unterscheiden sich auch die Werte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Da muss ich nachfragen, Entschuldigung. Bei der zweiten Gruppe, heterozygot, die früh einen Myokardinfarkt und das Höchstisiko haben, also 1 : 250 bis 1 : 500?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Otte.

**Frau Dr. Otte (Einzelsachverständige):** In Großbritannien gibt es das Simon Broome Register, und da weiß man, dass man bis 50 Jahre als Mann bei dieser Genetik mit etwa 50 Prozent eine schwere koronare Herzerkrankung hat und als Frau etwas später mit 60 Jahren zu etwa 30 Prozent betroffen ist. Es sind auch noch 70 Prozent der Frauen, die diese Ereignisse nicht haben, trotzdem ist dies in der Medizin eine riesengroße Zahl. Wenn Sie die Häufigkeit grundsätzlich sehen, sind das viele betroffene Menschen. Aber, wie gesagt, die können wir auch gut durch Medikamente allein einstellen. Wenn Sie jetzt rechnen, müssen Sie nicht denken, dass die alle zur PCSK9-Inhibitor-Therapie kommen, nein.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer, ist die Frage ausreichend beantwortet? – Herr Heckemann, wollen Sie sich unmittelbar dazu äußern?

**Herr Dr. Heckemann:** Ja, direkt dazu. – Die Frage ist nur: Waren die Zahlen, die Sie jetzt genannt haben, unter momentan optimaler Therapie, also Statin und Ezetimib, oder waren die im Durchschnitt für die Population, egal wie sie oder ob sie überhaupt behandelt wurde?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Otte.

**Frau Dr. Otte (Einzelsachverständige):** Das sind die nativen Leute. Es sind die Leute, die man in dem Register erfasst hat, zusätzlich mit allen möglichen Risikofaktoren, ob sie rauchen usw. Es wird einfach erfasst, wer diese Erkrankung als Nativer bekommen hat. Das Register wird schon sehr lange geführt. Es wurde nach einem Patienten benannt, der betroffen war.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer, wenn Sie freundlicherweise einen Moment warten. Ich habe den Eindruck, Herr Schettler möchte sich die ganze Zeit äußern. Vielleicht kann er dies aufklären. Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Zusammenfassend kann man sagen, es ist eigentlich alles gesagt worden. Die Zahlen 1 : 250 bis 1 : 500 fußen darauf, dass wir in Deutschland – das ist die Selbstkritik hier – selbst keine Datenerhebung machen. Wir müssen leider in andere Länder in Europa schauen und – auch das muss man sagen – hoffen, dass die Niederländer mindestens genauso gut sind wie wir und wir umgekehrt genau das gleiche Patientenaufkommen haben. Es wäre eine Empfehlung an einen federführenden großen Ausschuss in Deutschland, in Deutschland zu screenen, um stellvertretend die Zahlen zu erfassen. Wir richten uns immer nach anderen, das ist das Problem.

Man muss klar sagen – ich persönlich kann dies unterstützen –, das sind nicht die Patienten, die alle PCSK9-Inhibitoren respektive Lipoproteinapherese brauchen. Wenn Sie da konkret nach Zahlen fragen, so kann man die Frage ehrlicherweise nicht beantworten. Wir können im Moment nur sagen, soundso viele Patienten treten auf, und wir können versuchen, nach den Regeln Statin-Therapie plus Ezetimib alle optimal einzustellen. Erst danach geht die Schere auf. Wie hoch, kann man gegebenenfalls daran orientieren – die KBV hat Daten vorliegen –, wie es sich bezüglich der Lipoproteinapherese und isolierten LDL-Cholesterin-Erhöhung verhält. Mutmaßlich wird sich das in diese Richtung bewegen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer, jetzt ausreichend beantwortet, oder immer noch etwas unklar?

**Herr Dr. Mayer:** Jetzt ist klar, dass es nicht determinierbar ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Diesen Eindruck habe ich auch. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine Frage zu den Heterozygoten. Da erscheinen mir drei Monate für eine Lifestyleänderung wenig. Das sind häufig Patienten mit vielen Risikofaktoren, also Nikotin, Bewegungsmangel usw. Meine Erfahrung ist, es geht nicht immer so schnell. Drei Monate wären toll.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Frau Grell, bei den Heterozygoten ist es ganz klar. Da steht die Genetik und das, was die Genetik mit diesen Leuten macht, so im Vordergrund. Ich bin bestimmt jemand, der mit seinen Patienten streng ist, was

körperliche Aktivität und Ernährung und dies alles angeht. Ich mache das rauf und runter, und ich bin da nicht zimperlich. Aber bei diesen Patienten stehen die LDL-Werte und die Genetik derart im Vordergrund, dass man als einigermaßen ausgebildeter Arzt in drei Monaten weiß, was man tun muss. Da würde ich wirklich sagen, nicht so lange zu warten. Ich kann Ihnen einige Fälle aus unserer Ambulanz nennen, wo wir so lange gewartet haben, bis wir die Erlaubnis zur Apherese bekommen haben, wir dann den Patienten anrufen und uns seine Ehefrau sagt: Ja, mein Mann ist gerade gestorben. – Ich hatte jüngst einen Fall mit einem Patienten aus Buch. Da haben wir gedacht, wir rufen da einmal an, und dann hatten wir die Ehefrau am Telefon, und sie sagt: Ja, mein Mann ist gerade in der vergangenen Woche in Buch im Krankenhaus verstorben. – Das ist einfach nicht gut.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schettler, wollen Sie ergänzen, oder gibt es aus Ihrer Sicht Ergänzungsbedarf? Sonst stimmen Sie einfach zu.

(Herr Dr. Schettler (DGfN): Ja!)

– Okay, Sie stimmen zu. – Frau Vogt, Sie hatten sich auch gemeldet. Auch Sie stimmen ohne weitere Ergänzung zu? – Okay. Gibt es weitere Fragen? – Frau Groß.

**Frau Groß:** Frau Steinhagen-Thiessen, Sie hatten gerade gesagt, bei den Heterozygoten steht die Genetik im Vordergrund. Habe ich das richtig verstanden? Das waren nicht die Homozygoten? Ich frage dies einfach zum Verständnis.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Ich glaube, bei den Homozygoten steht die ganz im Vordergrund. Verstehen Sie, die haben wirklich einen genetischen Defekt, die sind auch immer schwieriger zu behandeln.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:** Dann doch noch eine Frage. Es werden, denke ich, ausschließlich Homozygote und Heterozygote einer LDL-Apherese unterzogen. Andere wird es dort wahrscheinlich nicht geben. Können Sie sagen, wie ungefähr der Anteil der beiden ist, also wie viel Prozent der LDL-Apherese-Patienten homozygot und wie viele heterozygot sind? Andere wird es wahrscheinlich kaum noch geben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer versucht eine Antwort? – Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Ich erlaube mir wieder, in die Schatulle des Aphereseregisters hineinzuschauen. Ich darf ergänzen, Lp(a)-Patienten, die eine isolierte Erhöhung des Lp(a) haben, gehören mit in das Profil der Indikation der Lipoproteinapherese. Das Register ist noch nicht geschlossen, und wir haben nicht alle Apheresepatienten in diesem Register. Man kann aber sagen, dass mittlerweile in etwa hälftig LDL-Cholesterin-Patienten drin sind, die nur eine LDL-Cholesterin-Erhöpfung haben, und in etwa hälftig mittlerweile Lp(a)-Patienten, die eine isolierte Erhöhung haben. Es gibt auch Patienten, die eine gemischte Erkrankung haben. Da wird es dann schwierig werden, wenn wir uns über LDL plus Lp(a) unterhalten. Summa summarum ist die Entwicklung aus dem Register heraus hälftig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Ich möchte ganz kurz einen Beitrag zu der Diskussion liefern, um welche Patienten es geht. So wie wir die Verordnungseinschränkung lesen, geht es um Patienten, die wirklich Hochrisikopatienten sind. Es sind Patienten, die tatsächlich auch schon ein Event hatten, sind also Sekundärpräventionspatienten mit weiteren Risikofaktoren. Das ist die Gesamtheit der Patienten, die in der Verordnungseinschränkung erwähnt worden sind. Es sind sicherlich zum großen Teil die homozygoten Fälle, aber auch die heterozygoten Fälle, aber auch Patienten, die weder/noch sind, aber tatsächlich das hohe Risikoprofil haben und dementsprechend noch nicht optimal eingestellt worden sind. Solche Patienten gibt es auch.

Etwas Grundsätzliches, wenn wir über Zahlen sprechen. Herr Mayer, Sie hatten die Zahlen erwähnt, die dem Beschluss zugrunde liegen. Wir sprechen sicherlich über Patienten, die für

eine Apherese aufgrund einer maximalen medikamentösen Therapie infrage kommen. Es sind sicherlich nicht die Patienten, die derzeit auf der Apherese sind. Da müssen wir, glaube ich, genauer differenzieren. Es sind sicherlich deutlich mehr Patienten, die noch nicht optimal behandelt sind, einfach nur, weil sie keine weiteren medikamentösen Möglichkeiten mehr hatten. Bei weitem bekommen aber nicht alle eine Apherese. Es gibt mehrere Gründe, warum die Apherese für diese Patienten nicht infrage kommt. Ich möchte nur klarstellen, dass es hier um die Patienten geht, die wirklich ein enormes kardiovaskuläres Risiko tragen und bereits maximale medikamentöse Therapie bekommen, und jetzt die Entscheidung „PCSK9-Hemmung oder Apherese“ ansteht. Für diese Patienten ist nach unserer Einschätzung in der LDL-Apherese-Richtlinie niedergelegt, dass jede medikamentöse therapeutische Option vorher genutzt werden sollte. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Ich möchte es entsprechend ergänzen, damit hier keine falschen Informationen kursieren. Natürlich werden auch Patienten mit seltenen Störungen, wie zum Beispiel, wenn die Mitochondrien genetisch gestört sind, apherisiert. Solche Leute können Sie mit den Medikamenten, wenn Sie die geben, umbringen. Das darf man nicht machen. Es gibt auch Patienten, die einen Befund aus der Molekulargenetik haben, der sogenannten negativ ist. Das heißt aber nicht, dass die voll durchsequenziert sind oder dass man das Gen oder den Locus schon gefunden hat, wo diese Störung ist. Alleine in unserer Arbeitsgruppe haben wir in den letzten zwei Jahren elf neue Mutationen entdeckt, nur dadurch, weil unsere Humangenetiker die Möglichkeit hatten, das genauer nachzuschauen, als es in den Labors, die darauf auch schon spezialisiert sind, möglich ist. Also: Wenn man einen negativen Befund hat, ist das kein unbedingter Ausschluss. Die Klinik ist hier führend.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Heckemann, eine Nachfrage?

**Herr Dr. Heckemann:** Meine Frage war vorhin, glaube ich, durch Herrn Schettler noch nicht beantwortet. Er hatte gesagt, die Hälfte der Leute, die eine Apherese bekommen, haben Lipoprotein(a), und die andere LDL. Die LDL-Hälfte beinhaltet also dann Homozygote, Heterozygote und ganz wenig andere, wie ich gehört habe. Meine Frage: Wie teilen sich die Homozygoten und die Heterozygoten, die die eine Hälfte der Apheresepatienten darstellen, auf? Das war die Frage.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Vielleicht kurz geantwortet. Nach dem Aphereseregister kann man deutschlandweit davon sprechen, dass wir ungefähr 40, geschätzt 50 Patienten haben, die homozygot sind, und der Rest sind heterozygote Patienten oder Patienten, die eine schwere gemischte Dyslipidämie haben. Auch die müssen wir mitdiskutieren.

(Herr Dr. Heckemann: Wie viele sind es absolut?)

– Das können Sie letztendlich nicht erfassen. Ich kann sie Ihnen nur aus dem Register berichten. Da kann ich Ihnen sagen, wir haben etwa 600 bis 700 Patienten, die allein aufgrund des LDL drin sind, von gesamt 1.300, die wir im Moment erfasst haben. Das ist nicht repräsentativ. Es ist schwierig, solche Fragen so klar zu beantworten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Frau Vogt, Sie stimmen zu? – Herr Paar, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich wollte auf die Frage von Herrn Mayer zurückkommen. Wir sind in unserem Dossier und in der Anhörung, die vor kurzem war, den Weg nicht von der Genetik gegangen, sondern von den Behandlungsdaten und haben geschaut, welche Patienten therapierbar waren. Sie haben nach der Zahl der Patienten gefragt, die trotz maximaler Statin-Dosierung und auch bei Sicherstellung einer Medikamentencompliance schwer therapierbar sind. Nach den Daten, die wir mit IMS zusammen erhoben haben, gehen wir nach unserem Eindruck von absolut 40.000 Patienten aus. Wenn Sie die 1 : 500 und die 1 : 250 rechnen und das mit dem vergleichen, was Ihnen die Experten gesagt haben, bezogen

darauf, dass nicht jeder ein Event hat, liegt es gar nicht so weit auseinander. Ich habe es gerade ein wenig zusammengezählt. Das wäre vielleicht der Weg, sich andersherum gerechnet der Zahl zu nähern.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker, wenn Sie diese Zahlen hören. Wenn ich es richtig verstehe, gibt es Patienten, für die eine Apherese indiziert ist, oder sie kommen dafür infrage. Es gibt einen gewissen Anteil, der eine Apherese bekommt. Die wollen eine, bei denen wird sie durchgeführt. Das sind vielleicht die 1.200 bis 1.300 Patienten, die im KBV-Register drin sind. Dann gibt es aber diese 40.000. Das heißt, das ist eine Differenz mal 20 oder 30, die dann infrage käme, aber keine Apherese bekommen, die sind auch Hochrisikopatienten. Beobachten Sie es so, dass Sie bei 29 von 30 Patienten vom Patienten die Absage bekommen, es passt nicht zu meinem Beruf, meinem Lifestyle, also ich bin Hochrisikopatient, aber ich kann mich mit einer Apherese nicht anfreunden? Wie kommt man zu der Diskrepanz von 40.000, die infrage kommen, auch Hochrisikopatienten sind, und dann bekommen aber nur 1.200 Patienten eine Apherese?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Vogt, wagen Sie eine Antwort?

**Frau Dr. Vogt (Einzelsachverständige):** Da muss man leider sagen, dass das viel an den behandelnden Ärzten liegt: Wie bekannt ist die Apherese, wie gut wird die Therapie vorher durchgeführt? Die Patienten, die es schließlich zu uns in die Spezialambulanzen schaffen – im Positiven formuliert –, dann aufzuklären, welche Möglichkeiten es gibt, was alles schon gemacht wurde und was es noch für Möglichkeiten gibt, entscheiden sich zu 99 Prozent auch für die Apherese, weil sie dankbar sind, wenn es noch etwas gibt. Die haben einen schweren Weg hinter sich. Die Versorgungslage insgesamt in der Fläche ist leider nicht gut genug. Es müssten viel mehr zu uns in die Ambulanzen, und es müsste mehr Ambulanzen geben, die die Leute versorgen können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Michailov, von mir aus eine Frage. Ist es diese Zahl, die Sie meinen, die theoretisch dafür infrage kommen, die das aber nicht praktizieren, oder ist der Kreis, den Sie meinten, der potenziellen Patienten noch größer? – Zuvor aber Frau Dr. Vogt.

**Frau Dr. Vogt (Einzelsachverständige):** Ich habe das, ehrlich gesagt, nicht ausgerechnet. Ich kann mir vorstellen, dass die Zahl ungefähr hinkommt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe die Frage jetzt ganz abstrakt an Herrn Michailov gestellt, ob diese Zahl gemeint ist oder ob Sie den Kreis der potenziellen Kandidaten noch weiter sehen.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Tatsächlich ist es so, dass auch wir eine Berechnung vorgenommen haben, mit Zahlen auf derselben Grundlage, wie Herr Dr. Paar es gerade dargestellt hat. Wir kommen auf etwas höhere Zahlen. Das hängt auch damit zusammen, wie man die einzelnen Kriterien definiert. Es ist sicherlich so, dass man die 40.000 als valide Zahl annehmen kann, sie kann aber tatsächlich höher liegen. Unsere Berechnungen, die wir mit dieser Datenbank angestellt haben, zeigen sogar, dass es eine höhere Zahl ist. Solche Daten hatten wir auch im Dossier schon vorgestellt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Man kann sicherlich von einer Basis von möglicherweise 40.000 Patienten ausgehen. Was man ganz klar sagen kann: Wir haben in Deutschland eine Blackbox, wir haben – Frau Vogt hat es gerade so wunderschön gesagt – nicht genug Lipidambulanzen, die eigentlich all die Patienten erfasst, die theoretisch notwendigerweise nach einem kardiovaskulären Ereignis behandelt werden müssten. Da haben wir leider das Problem, dass leider lieber noch einmal eine Koronarangiographie erfolgen muss, wo man noch einmal etwas macht. Ich sage das etwas provokant. Leider muss man hier immer wieder Folgendes zur Kenntnis nehmen. Es gibt genug Studien, die es gezeigt haben, wie zum Beispiel die 2L-Studie, dass, wenn Patienten aus der Klinik entlassen werden, zum Beispiel das The-

rapieziel, das von den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie festgelegt wird, zum Teil überhaupt nicht erreicht wird, nicht nur weil sie so schwer einzustellen sind, weil nicht genug Medikamente vorhanden sind, sondern weil sie überhaupt nicht ausgereizt werden. Auch das ist ein Problem.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Vielleicht nur eine Zahl, weil Sie konkret nach einer Zahl gefragt hatten. Wir haben letztes Jahr eine Berechnung dieser Patienten vorgenommen und haben dies – das ist eine Berechnung auf der Basis der IMS-Daten – mit einer Hochrechnung verbunden. Der Vorteil der IMS-Datenbank ist, dass LDL-Werte vorhanden sind. Was ich Ihnen einfach nur so sagen kann, ist, dass sich in Deutschland die Zahl der Patienten, die Hochdosisstatin bekommen und trotzdem einen Wert von über 160 mg/dl LDL haben, auf 176.000 beläuft. Dies nur, um ein Gefühl für die Zahlen zu bekommen. Von daher, denke ich, ist es mit Sicherheit so, dass die 40.000 eher an die Wahrheit herankommen als die Zahl, die in den Beschlüssen zu finden ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Ich schaue einmal in die Runde. Ich glaube, wir können nach all den Aussagen das Thema Zahlen und Personenkreis abschließen. Näher konkretisiert bekommen wir es heute nicht. Ich würde gerne, Herr Michailov, ein Wort aufgreifen. Sie haben eben ganz kurz die PCSK9-Inhibitoren erwähnt. Das war eine der von mir am Anfang genannten Fragestellungen. Es geht um die Frage, ob die Forderung einer progredienten Erkrankung als Voraussetzung für die Verordnung gerechtfertigt ist, ja oder nein? Meine Frage wäre dann an die Kliniker: Wenn ja, wie ist dann Progredienz zu definieren? – Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Es spricht jetzt der Nephrologe in dieser Runde, der sich lipidologisch äußert und mit ganz vielen Kardiologen gesprochen hat. Ich habe mich einmal mit dem Leiter einer Arbeitsgruppe unterhalten, Professor Erbel, der mir gesagt hat: Wenn wir Progress definieren können, das ist die Herausforderung dieses Jahrhunderts. – So war seine Antwort. Es ist extrem schwer. Sie können das Thema Progress schwierig untermauern. Da müsste man in der Tat eine Gruppe gründen, die sich aufbaut und die genauen Kautelen ermittelt. Zwei Themen: Wir haben zwei Situationen. Wir haben einen 25-jährigen Patienten, der bereits einen Herzinfarkt hat. Ist das schon Progress? Oder ist der Progress erst, wenn er ein zweites Ereignis hat? – Das sind Themen, die diskutiert werden. Ich habe einen 80-Jährigen, der ein Erstereignis hat. Spricht man dann von Progress oder noch von Progress? Oder spricht man dann von einem progredienten Ereignis, wenn er denn 81 ist und sein zweites Ereignis hat? Das sind Themen, die müssen diskutiert werden, die sind aber von uns Medizinern – ich sage das ganz offen – eigentlich nicht befriedigend beantwortet. Es bleibt immer so ein – ich nenne es vorsichtig so – wabernder Pudding, wo jeder etwas anderes unter dem Progress versteht. Eines muss man in dieser Runde sagen: Wir reden von Hochrisikopatienten, die ein außerordentlich hohes Risiko haben, an einem fulminanten kardiovaskulären Ereignis zu versterben. Da – das muss man einfach sagen – kann man nicht die Diskussion „Was ist Progress?“ auffangen. Vielmehr wissen wir aus der täglichen Praxis, dass diese Patienten, wenn sie ein Ereignis haben, auch wenn sie jung sind, versterben. Es gilt, dies vorher optimal zu erfassen und zu therapieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Vogt.

**Frau Dr. Vogt (Einzelsachverständige):** Bei diesen Hochrisikopatienten kann man aus medizinischer Sicht sicher nicht auf ein Ereignis warten, egal wie der Progress definiert ist. Ich würde es komplett streichen. Wenn ein Hochrisikopatient seinen Zielwert nicht erreichen kann, dann muss man weiterdenken. Alles muss sich auf das LDL und den Zielwert richten, denn wir wissen, dass sonst ein Ereignis nach dem anderen folgt, egal in welcher Geschwindigkeit sie aufeinanderfolgen. Den Progress würde ich hier aber komplett herausnehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Ich habe in der vergangenen Woche einen jungen Patienten gehabt, der frisch nach Berlin gezogen ist und 32 Jahre

alt ist. Er hat eine genetisch gesicherte heterozygote Erkrankung. Sein Vater ist mit 41 Jahren am Herzinfarkt verstorben. Dieser Patient hat noch kein Ereignis gehabt und kommt jetzt frisch in unsere Ambulanz. Ich muss Ihnen sagen, ich würde bei diesem Patienten – Herr Schettler hat es eben ein bisschen anders formuliert – auf keinen Fall auf einen Progress warten wollen. Die Situation mit dem Progress haben wir jetzt auch bei der Lp(a)-Apherese. Wir müssen uns ganz oft mit dem MDK streiten, ob er es zulässt, dass wir diese Hochrisikopatienten behandeln oder nicht. Streng genommen, so wie die Lp(a)-Vorschrift heute ist, egal was ist, wenn der Patient heute nach einem Herzinfarkt zu Ihnen kommt und jetzt erst behandelt wird, dann muss man abwarten, bis es das zweite Mal ein solches Ereignis gibt. Ich muss Ihnen sagen: Das finde ich unethisch.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Blankenberg.

**Herr Prof. Dr. Blankenberg (DGK):** Ich vertrete die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und bin Leiter des universitären Herzzentrums in Hamburg. Progress ist in der Tat – da gebe ich meinen Vor-rednerinnen und Vorrednern recht – schwierig zu definieren. Was wir nicht erreichen wollen, ist das akute Ereignis, welches mit einem hohen Prozentsatz eventuell zum Tod bzw. auch zu einer nachhaltigen Schädigung führt, die dann in einer Herzschwäche oder einem Schlaganfall oder wie auch immer resultiert. Auf der anderen Seite, denke ich, müssen wir vorsichtig sein. Wir haben natürlich Zielwerte, die sehr streng sind, von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie definiert und von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie autorisiert. Aber wenn wir knapp über solchen Zielwerten liegen, ist es vielleicht auch akzeptabel – ich sage es wohl wissend mit aller Vorsicht –, sodass wir gewissen Dingen nicht Tür und Tor öffnen können. Auch dies muss man berücksichtigen. Der Vorschlag zur Güte wäre vielleicht, Progress tatsächlich zu streichen, weil all das, was Progress definiert, wachweich ist, nicht fassbar ist, und auf ein allgemeines Risiko abzugehen und dieses Risiko für das Erleiden eines zukünftigen kardiovaskulären Ereignisses, was sehr hoch ist, noch als zusätzliche Motivation für eine neue Therapie nehmen. – Aus Kardiologensicht ist Progress ganz schwierig zu definieren.

Zweiter Punkt. Man sollte bei einem knappen Verfehlen von Grenzwerten nicht etwas Tür und Tor öffnen, auf der anderen Seite das ganz hohe Risiko schon ad hoc zu identifizieren, welches zusätzlich zum Verfehlen der LDL-Richtlinien eintritt.

Letzter Punkt. Ich bin der festen Überzeugung, dass konsequente Anwendung der gegenwärtigen Therapie auch in einem hohen Prozentsatz zu den Richtlinien und Leitlinien bzw. zu den Zielwerten führt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Spontane Frage von mir: Wäre es möglich, statt „Progress“ „Risikostufen“ zu nehmen?

**Herr Prof. Dr. Blankenberg (DGK):** Die europäische und die amerikanische Gesellschaft unterscheiden sich dadurch, dass bei den Amerikanern als Ziel Risikostufen und bei den Deutschen ganz konkrete Zahlen genannt werden. Ich denke schon, dass ganz konkrete Zahlen notwendig sind, aber zusätzlich dazu wäre die allgemeine Risikoeinschätzung noch hilfreich. Noch einmal: Progress ist zu schwammig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Ich kann das nur unterstützen. Progress gehört nicht, wie ich es eingangs gesagt hatte, in die Diskussion. Ich glaube, es ist für alle hilfreich, wenn wir diesen Begriff herausnehmen könnten. Auch ich sehe es so, dass eine Risikostratifizierung hineingehört. Wir haben alle von Hochrisikopatienten gesprochen. Das ist genau das, was wir meinen, dass nämlich familiäre Belastungen und die genetischen Störungen dazugehören, die die schweren kardiovaskulären Ereignisse an den Gefäßen bewirken können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Rodewyk, Sie hatten eine Frage.

**Herr Dr. Rodewyk:** Vorhin wurde kurz gesagt, dann müsste der Patient noch einmal kathetert werden. Das ist ein Problem. Wir sind in Deutschland zwar Katheterweltmeister, aber es bringt uns nicht viel weiter, wenn wir diese Patienten kathetern, denn die haben häufig keine

wirklichen Stenosen, die haben die weichen Plaquestenosen, 20 Prozent, 30 Prozent, wo eh kein Mensch etwas machen würde, die dann hinterher aufbrechen. Das ist nicht der klassische Patient mit der 90-prozentigen Stenose.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Professor Blankenberg.

**Herr Prof. Dr. Blankenberg (DGK):** Als überzeugter Kardiologe sage ich, kathetern hat in dieser Fragestellung nichts zu suchen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das war eine klare Aussage. – Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Das kann ich nur unterstützen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gut. – Frau Grell, Sie hatten eine Frage.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe viel Sympathie für die Abstimmung auf das Risiko, aber wie wollen Sie das machen? Wollen Sie eine Risikoschwelle definieren, und wo läge die, und wo sind die Daten dafür, gerade bei Homozygoten? Wer soll das dann machen? Wir haben gerade gehört, dass die Lipidambulanzen gesagt haben, ja, bei uns so hoch spezialisiert funktioniert das, aber in der Masse funktioniert es nicht. Wir haben europäische Daten nach Herzinfarkt, die zeigen, dass Deutschland Hochverbraucher ist, trotzdem erreichen wir die Werte nicht. Wer soll dieses Risiko austarieren?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Blankenberg, Sie hatten die USA erwähnt. Sie sind als Erster dran. Wie würden Sie es machen?

**Herr Prof. Dr. Blankenberg (DGK):** Das ist eine ganz schwierige Angelegenheit. Ich muss gestehen, dass in meinen Augen dafür keine richtige Lösung vorhanden ist. Wenn man es mit einem pragmatischen Sachverstand angeht: Der Patient, der zu uns Kardiologen kommt und ein Ereignis gehabt hat, und das trotz guter Statin- und Ezetimib-Therapie, LDL-Zielwert von 70 nicht erreicht, bei LDL bei 97 oder 102 mg/dl, liegt, dann haben wir formal: Zielwert nicht erreicht *und* ein Risikopatient. Haben wir jetzt – das ist die Gretchenfrage – die Indikationsstellung zu einer PCSK9-Inhibitor-Therapie, ja oder nein? Diese Frage werden wir endgültig nicht beantworten können, das muss ich ehrlich gestehen. Mein Gefühl sagt mir – das muss ich ganz ehrlich sagen –, bei diesen moderaten Erhöhungen eher Nein, weil wir dann ein gewisses Kind, eine gute Therapie, mit dem Bade ausschütten. Aber das ist nur meine persönliche Meinung dazu. Die zusätzliche Risikostratifizierung, die wir als objektives Kriterium einführen und anwenden wollen, ist meines Wissens nicht evidenzbasiert. Zum Schluss bleibt es daher immer ein Graubereich. Diesen Graubereich haben Sie versucht zu lösen mit dem Einführen des Wortes „Progress“. Das macht den Graubereich nur noch grauer. Eine weitere Hilfestellung wäre eine zusätzliche Risikoabschätzung. Auch das ist ganz schwierig, sodass ich darauf zurückgreifen würde, was wir in unserer konsensualen Empfehlung – der DGK, DGIM usw. – geschrieben haben, dass es erst einmal den wirklichen Hochrisikopatienten vorbehalten bleibt. Alles andere wird sich in Zukunft durch FOURIER-Studien usw. ganz klar erklären.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Dem kann ich nur beipflichten. Man muss einfach sagen: Das, was wir eigentlich alle suchen, ist ein Kochrezept, wenn man es so will. Man nehme, und man habe. Das haben wir leider nicht. Das ist auch unser tägliches Problem. Die ärztliche Kunst in diesem Bereich ist, herauszufiltern: Hat der wirklich ein zusätzliches Risiko? Das verrät er nicht. Wir wissen alle, dass Lp(a) oder LDL-Cholesterin sicherlich klare Marker sind. Aber es gibt vielschichtige andere pathogene Faktoren, die in uns Menschen schlummern, die wir in der Vielschichtigkeit, die noch in uns ist, nicht erfassen können. Man kann die Diskussion über Antikörper und, und, und anfangen, die selbst gegen LDL entsprechend gebildet werden. Am Ende – das muss man sagen – bleibt, dass wir individuell als Kliniker genau solche Patienten behandeln, wie Frau Steinhagen-Thiessen es gesagt hat. Dass der 32-jährige Patient, der vielleicht schon einen Herzinfarkt hat, natürlich in die Hochrisikopatientengruppe gehört, ist klar. Der muss entsprechend behandelt werden, und er **darf** kein neues Ereignis bekommen, weil er dann sonst möglicherweise verstirbt. Daher gilt es – um das auf-

zunehmen –, die Zielwerte zu erreichen, die von den jeweiligen Fachgesellschaften in Europa und in Deutschland festgelegt worden sind. Eine Schablone heutzutage, die wir alle vielleicht gerne hätten, weil dann die Therapie so schön einfach ist und sich vieles auch besser kalkulieren ließe, haben wir leider nicht, nicht heute.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. - Professor Klör.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** In diesem Kontext – ich greife gern das Beispiel von Herrn Blankenberg auf – kann man auch auf die verschiedenen Scores – Framingham, PROCAM etc. – zurückgreifen, die allerdings nicht in diesem Kontext entwickelt wurden. Dort werden immer auch andere Risiken in die Schätzung einbezogen, und dann hat man erheblich andere Perspektiven: Familienanamnese, liegt ein Diabetes vor, liegt eine Hypertonie vor, raucht der Patient? Das sind alles Dinge, die dann zum Tragen kommen. Es ist ein relativ einfaches Verfahren. Zusätzlich zu einem bestimmten Lipidbereich – ausdrücklich nicht Lipidwert – könnte man die Scores, die ich sonst nicht für so schrecklich sinnvoll halte, in diesem Zusammenhang sinnvoll einsetzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Frau Otte.

**Frau Dr. Otte (Einzelsachverständige):** Ich glaube, für Sie als Nichtmediziner hört es sich manchmal so an, als ob auch wir keine Lösung haben. Wir entscheiden natürlich nach Punkten. Wenn jemand zusätzlich einen Diabetes hat, dann wissen wir, dass das Risiko höher ist, wenn einer sehr lange geraucht hat, wenn einer ein starkes Übergewicht hat, wenn einer eine chronische Nierenerkrankung hat, wissen wir dies. Als Experte würde ich die Scores alleine nicht heranziehen, sondern wichtig ist das Gesamtbild. Uns fällt es halt schwer, dass wir genau nach Punkten festgelegt werden, weil dann ein paar Leute, für die diese Therapie besonders wichtig ist, wieder herausfallen. Wir haben natürlich konventionelle Risikofaktoren, die entscheidend in dieses Risiko hineinfließen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, da steckt im Grunde vieles drin. – Frau Vogt.

**Frau Dr. Vogt (Einzelsachverständige):** Ich versuche, mich kurzzufassen. In meinen Augen kann man sich gut an der Richtlinie für die Apherese orientieren. Die Homozygoten sind per se ein so hohes Risiko, dazu brauche ich nichts weiter. Die zweite Gruppe wird definiert durch schwere Hypercholesterinämie. Da sind die Polygenen, die Heterozygoten und die, die ich, aus welchen Gründen auch immer, nicht ausreichend mit Statinen behandeln kann, alle drin. Dazu gehört dann noch das Gesamtrisikoprofil angeschaut. Der Mensch besteht nicht nur aus LDL-Cholesterin. Wenn ich eine solche Formulierung habe: schwerwiegende Hypercholesterinämie, hohes Gesamtrisiko, dann kommen wir damit in der Praxis sehr weit. Damit können wir in den Spezialambulanzen unsere Patienten gut einstufen, welche Art von ausgeklügelter Therapie sie benötigen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Festhalten kann ich, dass der Höchststrisikopatient nicht zu definieren ist. So habe ich es mitgenommen. Frau Vogt hat das Stichwort Grenzwertüberschreitung genannt. Herr Blankenberg hat gesagt, bei einem Wert von 70 mg/dl würde er nicht behandeln. Ich kann mich an die erste Anhörung erinnern, da wurde mehrfach der Zielwert von 130 mg/dl genannt. Der G-BA hat in seiner Vorlage keinen Grenzwert aufgenommen. Lässt sich ein Grenzwert oder ein Grenzbereich definieren, über den Sie sagen, er kommt neben den anderen klinischen Vorgangsparametern zum Höchststrisikopatienten hinzu, und man sagt, darüber nicht und darunter in jedem Fall?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Ich halte die Grenzwertdiskussion für problematisch, weil die medizinischen Erkenntnisse Jahr für Jahr neue Dinge hervorbringen, die uns zeigen, dass wir in den Werten, die wir damals geschätzt haben, viel zu hoch lagen. Ich darf darauf hinweisen, dass wir seinerzeit sogar ein LDL-Cholesterin von 190 mg/dl diskutiert haben, wo überhaupt die Indikation zur Lipidapherese besteht. Mittlerweile haben wir durch viele Stu-

dien, durch viele Register weit mehr Erkenntnisse gewonnen, dass man mittlerweile weiß, dass 70 mg/dl bei Vorhandensein eines kardiovaskulären Ereignisses ein neues Auftreten verhindert. Das wäre nie möglich gewesen, wenn wir vorher die Grenze zu hoch gesetzt hätten. Ich kann im Moment persönlich nur davon abraten, dass wir hier etwas in Stein meißeln, was möglicherweise zum Nachteil ist. Ich weise darauf hin, dass es zum Beispiel Menschen gibt, die deutlich niedrigere LDL-Konzentrationen als 70 mg/dl haben, die kennen die Problematik kardiovaskulärer Ereignisse nicht. Geboren werden wir mit einem LDL-Cholesterin von 30 mg/dl. Kinder oder Jugendliche, die diese Konzentration oder eine niedrigere haben, entwickeln keine kardiovaskulären Ereignisse. In diesem Gap, in dieser Lücke, schweben wir zurzeit. Das macht es so schwierig, aber auch insbesondere interessant, sich entsprechend heranzutasten, wo wir tatsächlich liegen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die Grenzwertdiskussion haben wir hier schon ein paarmal gehabt. – Ich erinnere mich an die Diskussion, die Sie vor kurzem hier mitgeführt haben.

(Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige): Das haben wir alles schon gehabt!)

**Frau Dr. Otte (Einzelsachverständige):** Deswegen schätze ich auch die Aphereserichtlinie, weil keine Zahl drinsteht, sondern wir definiert haben: Ein hohes Risiko, und wir können uns an dem Risikoprofil des Einzelnen individuell ausrichten. Ich muss jetzt nicht jeden Einzelnen nach einem Wert therapieren, hü oder hott, sondern ich kann mir wirklich den individuellen Patienten anschauen und habe auch noch eine individuelle Möglichkeit, mich mit dem einzelnen Patienten zu beschäftigen. Sonst fallen immer welche heraus.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer, eine Nachfrage.

**Herr Dr. Mayer:** Es war damals sogar von Herrn Hecken getriggert. Der wollte aus den Stellungnehmern einen Grenzwert herauskitzeln, und da wurden die 130 mg/dl tatsächlich mehrfach genannt. Es wurde nicht mit aufgenommen. Ich habe eben nur gefragt, weil es damals ein so großes Thema war und der Wert tatsächlich so oft genannt worden ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Aber auch damals war die Diskussion schon sehr schwankend. Das ist jedenfalls meine Erinnerung. – Frau Dr. Otte.

**Frau Dr. Otte (Einzelsachverständige):** Wenn wir jetzt die Definition der Lipidapherese ohne das Wort „Progress“ nehmen würden, müssten wir oder auch Sie vielleicht nicht so Angst haben, dass jetzt 40.000 Patienten auf Sie zukommen. Dann hätten wir bestimmt auch schon 20.000 Lipidapherese-Patienten. Wir sind vorher schon sehr sorgsam mit unseren Hochrisikopatienten und deren Therapie umgegangen. Darum – das wollte ich sagen – müssten wir uns in dieser Beziehung alle mehr entspannen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Otte, ich glaube, da sind wir völlig entspannt. Es geht darum, die richtige Versorgung sicherzustellen. Es geht nicht darum, Patienten auszugrenzen, sondern das Richtige für den Menschen zu tun. Das ist Ziel dieses Ausschusses. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Aber das ist der Steilpass. Da müssten wir eigentlich alle Patienten für diese neuen Mittel in die Apheresekommission schicken, denn wir haben gehört, dass wir viel zu wenig Ärzte haben, die das sachgerecht therapieren, wir haben zu wenig LDL-Ambulanzen, wir haben zu wenig „Kochrezept“, um es zu identifizieren. Das heißt, das kollegiale Kolloquium wäre vermutlich der richtige Weg, so wie ich Sie verstanden habe.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Otte.

**Frau Dr. Otte (Einzelsachverständige):** Die Erfahrung, die ich habe, ist, dass viele der Hausärzte über diese ganze Lipidapheresesituation gar nicht informiert sind, dass unsere Wartezeit, zum Beispiel in meiner Lipidambulanz, wo ich das alles noch in Nebentätigkeit in einer Halbtagsstelle mache, auf inzwischen über sechs Monate gewachsen ist. Sie werden dadurch die Latenz dieser Hochrisikopatienten so nach hinten schieben, bis die erkannt werden, dass sie dann ganz schnell diese Definition wieder haben, weil sie das zweite Ereignis haben. Ich finde sehr schade, wenn das dazu führen würde, dass man die alle so prüfen

muss. Ich wollte nur klarmachen, dass sich die Fachärzte eher mit Lipiden auskennen als der Hausarzt. Das ist keine Abwertung des Hausarztes, es braucht einfach eine Zeit der Einlesung. Wir setzen uns da sehr sorgsam auch bezüglich der Kosten und der Hochrisikopatienten auseinander. Ich hoffe, dass wir da so viel Vertrauen erwecken können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Otte, das Ringen dieses Ausschusses ist, auf der einen Seite das Thema evidenzbasierte Medizin zu besetzen und auf der anderen Seite – ich versuche, es ganz simpel zu sagen – nicht in den Bereich der Willkür hineinzukommen. Wir wollen Regeln, Kriterien, Raster finden, wie, was, wann, wo praktiziert wird. Ich versuche, damit die Motivlage deutlich zu machen. – Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Ich erlaube mir, ganz kurz etwas zu sagen, was vielleicht nicht ganz hierhingehört. Ich sage es ganz speziell in Ihre Richtung. Wenn wir die Möglichkeit wie in Holland hätten, dass jedes neugeborene Kind eine Cholesterinuntersuchung bekommt, die in der Tat nicht so viel Geld kostet wie Phenylketonurie und was da alles gemacht wird, dann hätten wir ein recht frühzeitiges Herausfischen der Hochrisikokinder und -familien. Wenn wir die alle richtig behandeln – die Holländer haben das wirklich sehr gut in den Griff bekommen –, würden die nicht so viel die ganzen Kardiologien frequentieren müssen, einmal abgesehen von dem Leid und der Lebensqualität. Es ist ein strukturelles Problem, das wir an dieser Stelle haben. Natürlich ist ein Problem auch, dass wir keine Prävention haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt schlucke ich aber. Auf der einen Seite würde es voraussetzen, dass es im System als Methode anerkannt ist. Zum Zweiten: Prävention kann man natürlich machen, dazu ist das Präventionsangebot ja eigentlich deutlich erhöht worden. Da wäre insofern ein Feld, das man besetzen könnte. Das lasse ich jetzt einmal so stehen. – Herr Professor Klör.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Was an dieser Stelle offensichtlich wird, ist, dass wir ein System brauchen, das in der Breite der ärztlichen Versorgung sicherstellt, dass die Patienten tatsächlich erfasst und therapiert werden. Das setzt voraus, dass wir eine relativ breite Ausbildung haben. Die wenigen universitären Lipidzentren können 20.000 Patienten auf gar keinen Fall betreuen. Was wir von der DGFF schon seit einigen Jahren betreiben, ist die Ausbildung von Lipidologen, die ein zertifiziertes Curriculum absolvieren müssen, damit aus allen möglichen Disziplinen kommen und das Rüstzeug mitbekommen haben, dass sie entscheiden können, wer eine aufwendige Therapie bekommen muss und wer nicht. Ich glaube, dies ist eher die Richtung, in die man denken sollte. Wie gesagt, wir haben 500 dieser Lipidologen ausgebildet. Das ist eigentlich eine Möglichkeit, relativ rasch auch die Frage breit zu beantworten, wie man vorgeht, um wirklich die entsprechenden Patienten gut zu versorgen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Klör, dieses Thema lasse ich jetzt einmal stehen. Ich versuche, dies wieder auf den eigentlichen Tagesordnungspunkt zurückzuführen. Es geht um das zugrundeliegende Präparat und die Änderung der Anlage III. Bitte jetzt keine Bildungsfragen für Mediziner, universitäre Angelegenheiten und, und, und. Dann kommen wir nachher noch in Bund-Länder-Streitigkeiten etc. pp. hinein. – Herr Schettler, noch ganz kurz dazu.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Wir haben ein Präventionsgesetz. Das sollte eigentlich gerade in dem Bereich Kinder und Jugend und junge Erwachsene Anwendung finden. Ich unterstreiche da ganz heftig das, was Frau Steinhagen-Thiessen gesagt hat. Wenn wir die J1-, J2-, E1- und E2-Untersuchungen hätten und die entsprechend ausgelegt wären, würden wir viel früher entsprechende Risikofaktoren erkennen und erfassen, sodass wir entsprechend Krankheiten und Ereignisse verhindern können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schettler, ich will jetzt nicht das ganze System kritisieren und neu erfinden. Wir haben den Innovationsfonds, das Thema Prävention ist deutlich ausgeweitet worden und, und, und. Es gibt genug Ansätze. Dieses Haus, der G-BA, ist zuständig für neue Methoden. Ich denke an das, was Frau Steinhagen-Thiessen gerade gesagt hat. Es wären genug Ansatzpunkte, um an dieses Thema ganz systematisch heran-

zugehen. So viel will ich dazu nur sagen. Aber das machen wir jetzt nicht hier in diesem Ausschuss. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich ziehe die Frage zurück. Es wäre noch eine gewisse Klarstellung nötig. Aber ich merke, es ist schwierig, klare Abgrenzungskriterien zu finden. Näher nachzufragen, würde da wahrscheinlich auch nicht weiterhelfen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Von dem Fragenkreis, den ich anfangs erwähnt hatte, ist ein Thema offen geblieben: Ist Herzinsuffizienz ein eigener Risikofaktor für Komplikationen, ja oder nein? Spielt das eine Rolle? Welchen Stellenwert hat das? – Herr Professor Blankenberg, können Sie es beantworten?

**Herr Prof. Dr. Blankenberg (DGK):** Wenn ich die Frage richtig verstanden habe, zielt sie darauf ab, ob die manifeste Herzinsuffizienz, also Herzschwäche, einen zusätzlichen Risikofaktor für eine Entscheidung darstellt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ein eigener.

**Herr Prof. Dr. Blankenberg (DGK):** Ein eigener. – Das sehe ich tatsächlich eher kritisch. Die Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, und das hat verschiedenste Ursachen. Sie kann auch eine Ursache haben, die überhaupt nichts mit vaskulär und Lipidstoffwechselstörungen zu tun hat. Die Herzinsuffizienz ist eine Folge von Myokardinfarkt, kann eine Folge von schweren Gefäßerkrankungen sein. Daher sehe ich das deutlich nachgeordnet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So war es gemeint. So hatte ich es eben auch angesprochen, als ich von Risikofaktor, Risikogruppe oder Risikoschwelle gesprochen habe. Okay, ist beantwortet. – Herr Schettler.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Vielleicht könnte Herr Blankenberg es insofern präzisieren. Vielleicht ist es eine Untergruppe, wenn man die besonderen ischämischen Kardiomyopathien hat oder wenn man eine Herzinsuffizienz durch ein kardiovaskuläres Ereignis hat. Das müsste man dann vielleicht noch aufnehmen. Denn es gibt Patienten, die haben aufgrund ihres Herzinfarkts eine Herzinsuffizienz, die teilweise in Breitengrade von 10 Prozent, 20 Prozent oder 30 Prozent gehen können. Das kann sich, weil aufgrund dieser Sache schon Perfusionsstörungen vorliegen, noch einmal aggravieren, sodass wir ein noch erhöhtes Ereignis haben. Man müsste den Punkt Herzinsuffizienz in der Form präziser fassen in dem Sinne, als man fragt, was sie mit dem Begriff Herzinsuffizienz meinen, und dann vielleicht im Zusammenhang mit einem kardiovaskulären Ereignis.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Blankenberg.

**Herr Prof. Dr. Blankenberg (DGK):** Das ist extrem schwierig. Die Herzinsuffizienz ist ein Chamäleon. Die Herzinsuffizienz kann reine Herzmuskelursache haben, sie kann Folge einer Gefäßerkrankung sein. Wenn die Herzinsuffizienz aufgetreten ist als Folge einer Gefäßerkrankung, so ist sie in meinen Augen nicht ursächlich für ein zukünftiges Ereignis zu zählen, sondern ist nur ein Manifest oder eine Folge davon, dass durch eine koronare Herzerkrankung ein Infarkt und somit eine Herzschwäche entstanden ist. Insofern würde ich es weiterhin als diesbezüglich eher nachgeordnet betrachten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Vogt.

**Frau Dr. Vogt (Einzelsachverständige):** Ich denke, das, was Sie im letzten Absatz Ihres Textvorschlags geschrieben haben, in Klammern gefasst, ist aus meinen Augen einfach zu streichen. Dann würde es das sehr vereinfachen. Es sind die Patienten in der Sekundärprävention. Wenn die Herzinsuffizienz aufgrund des kardiovaskulären Ereignisses eingetreten ist, dann haben wir das subsumiert, dann braucht man es nicht als Extrapunkt aufzuführen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Ich führe das nicht aus. Frau Vogt hat alles gesagt. Aber bitte streichen, sonst haben wir noch mehr Konfusionen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, klare Botschaft. – Ich schaue in die Runde. Gibt es aus dem Auditorium Bemerkungen? – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Auch wenn ich etwas zurückgehe. Es gibt den Framingham Risc Score und was weiß ich nicht alles. Gibt es da nicht irgendwelche Möglichkeiten, einen Score nach dem Motto „Du hast ein Zehn-Jahres-Risiko von 40 Prozent, 50 Prozent, und das ist jetzt der Punkt, an dem wir so etwas machen können“, oder sind diese ganzen Scores für diese Qualität von Patienten gar nicht greifbar? Wir sind immer noch an der Schwelle, wer das Medikament jetzt bekommt. Kann man die Scores völlig in die Tonne hauen, oder kann man sie vielleicht doch benutzen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die Frage war in den Raum gestellt. Ich gehe der Reihenfolge nach. Zunächst Herr Professor Blankenberg.

**Herr Prof. Dr. Blankenberg (DGK):** Eine ganz kurze Antwort. Die Scores kann man nicht in die Tonne treten. Die Scores, je nachdem, Amerika, Deutschland, es gibt unterschiedliche, haben eine Prädiktionsfähigkeit – Punkt eins. Punkt zwei: Inwieweit mir der Score eine Entscheidungshilfe für eine kausale Therapie ist, weiß ich nicht genau, weil dieser Schluss noch nicht evidenzbasiert ist. Ich erwarte es, aber er ist nicht in diesem Sinne evidenzbasiert.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Klare Aussage. – Für das Protokoll: Herr Professor Klör hat beide Aspekte bejaht bzw. das letzte verneint. – Herr Schettler, Sie sind dran.

**Herr Dr. Schettler (DGfN):** Auch ich kann dazu raten. Scores sind da und sind wichtig, haben aber auch zum Beispiel einen Bias drin, wenn man die PROCAM-Studie oder den PROCAM-Score nimmt. Da sind zum Beispiel überwiegend nur Männer berücksichtigt worden. Wir haben zum Teil die Genderberücksichtigung nicht. Man muss einfach sagen: Sie können Hilfen sein, aber – genau wie Herr Blankenberg es ausgeführt hat – sie als Entscheidungskriterium oder als präzise Risikofaktorabschätzung zu nehmen, schaffen wir nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Ich schließe mich voll dem an, was gesagt wurde. Im europäischen Score – dafür gibt es ein kleines Heftchen, das können Sie sich alles im Internet anschauen – ist sogar extra bemerkt, dass die Hochrisikopatienten durchfallen. Das muss man wissen, und das sagen wir in jeder Ärztefortbildung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Auch das war deutlich. – Frau Vogt, wollen Sie ergänzen?

**Frau Dr. Vogt (Einzelsachverständige):** Gerne. – Man muss immer wieder sagen: Sekundärprävention, familiäre Hypercholesterinämie – keine Frage, die haben per se ein so hohes Risiko, die müssen behandelt werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ein Zwischenruf von Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Es ist der Hinweis auf die Fortbildung. Wir werden unser Bestes tun, ärztlicherseits fortzubilden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (Amgen):** Ich kann dem natürlich nur voll zustimmen. Tatsächlich ist es so, dass die Risikoscores bei Patienten, bei denen sich in den Gefäßen eine manifeste Arteriosklerose gebildet hat und die auch zu Ereignissen geführt hat, versagen.

Ich möchte an dieser Stelle Folgendes anmerken. Wir haben eine Analyse gemacht und haben festgestellt, dass die Patienten – Sekundärprävention ist mittlerweile kein üblicher Begriff mehr –, die nachgewiesenermaßen eine Arteriosklerose in den Gefäßen haben oder die ein Ereignis hatten, wenn sie zusätzliche Risikofaktoren aufweisen, einen enormen Anstieg des Risikos haben. Diese Patienten gelten per se als Hochrisikopatienten. Die Arzneimittel-Richtlinie sagt, was Lipidsenker angeht: über 20 Prozent für die nächsten zehn Jahre, um ein Event zu erleiden. Das ist für die Primärprävention richtig, aber für die Sekundärprävention eigentlich nicht mehr. Die sind per se in diese Risikokategorie einzuordnen. Wir haben eine

Analyse gemacht und festgestellt: Wenn die zusätzlich – das ist genau das, was die Kliniker gesagt haben – weitere Risikofaktoren aufweisen, haben die einen enormen Anstieg des Risikos. Mit „enorm“ meine ich fast eine Verdoppelung mit jeder weiteren Diagnose. Solche Analysen liegen vor. Die können wir auch zur Verfügung stellen, waren zum Teil auch im Dossier abgebildet.

Deswegen ist aus meiner Sicht die Definition, die in der Verordnungseinschränkung getroffen wurde, eine valide – bis natürlich auf die Progredienz, die hier gefordert ist. Progress ist, wie gesagt, schwer nachzuweisen, dies haben auch alle Kliniker klar geäußert. Ob man die weiteren Risikofaktoren durch einen Klammerzusatz ergänzen sollte, da bin ich auch eher bei den Klinikern, dass man das nicht genauer spezifizieren sollte, sondern den Behandlern überlassen sollte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Schönen Dank. Das war fast schon ein Schlusswort, Herr Michailov. – Ich schaue trotzdem in die Runde. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Bemerkungen dazu? – Herr Gebhardt.

**Herr Gebhardt (Sanofi):** Ich hoffe, ich springe jetzt nicht. Wir hielten noch ein weiteres Thema für diskussionswürdig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Aber Sie haben nicht das Schlusswort, das sage ich gleich dazu.

**Herr Gebhardt (Sanofi):** Sie wollten es eher noch einmal in die Runde geben. Ich hatte Sie so verstanden. Sind wir noch nicht bei Sonstigem?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie können gerne eine Bemerkung machen, okay.

**Herr Gebhardt (Sanofi):** Die Bemerkung wäre: Hier sind auch die Facharztgruppen eingeschränkt. Dies ist für die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie eher etwas Ungewöhnliches. Es gibt Beispiele, da wird auf gewisse Facharztgruppen eingeschränkt, zum Beispiel bei Mitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Es sind Einschränkungen sehr oft aus medizinisch-therapeutischen Erwägungen. Hier haben wir eine Verordnungseinschränkung aus Wirtschaftlichkeitsgründen. Auch da mag es im Sinne einer qualitätsgesicherten Versorgung Sinn machen, sich auf gewisse Facharztgruppen zu beschränken. Wir hielten es aber für einen Schritt zu weit, bei der Folgeverordnung die Hausärzte auszunehmen. Auch bei der Erstverordnung sehen wir durchaus, dass lipidologisch tätige Internisten doch in der Lage sein sollten, eine Diagnose und eine Erstverordnung vorzunehmen. In der Folge sollte der Allgemeinarzt in der Lage sein, eine Folgeverordnung vorzunehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das Thema ist in den schriftlichen Stellungnahmen thematisiert. Insofern sage ich, es ist angekommen. Ich tue mich jetzt nur schwer, die Fachgesellschaften oder die hochspezialisierten Kliniker dazu zu fragen. Ich glaube, der Ausschuss selbst muss erwägen, wie er mit diesem Thema umgeht. Man kann eine Überwachung durch spezialisierte Ärzte thematisieren, aber ich glaube, darüber muss man etwas länger nachdenken. Die Botschaft ist angekommen, aber die Antwort ist noch nicht da. – Frau Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Einzelsachverständige):** Ich möchte nicht nerven, aber ich möchte hier einer Sache vorbeugen. In Ihrem Text steht: „Es kommen nur Patienten mit gesicherter, progredienter ...“ infrage. Oben steht „familiärer, homozygoter“ usw. Ich möchte nur klarstellen, dass auch die Heterozygoten und diejenigen, die in der Primärprävention sind, hier mitbetroffen sind und mit PCSK9-Inhibitoren behandelt werden können. Deshalb stört mich dieses „nur“ sehr. Das könnte, wenn man in die Diskussion mit den MDK-Ärzten geht, zu Missverständnissen führen. Ich habe viel Übung mit MDK-Diskussionen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. Wir nehmen es zu Protokoll, denken darüber nach. Klarstellen tut der Ausschuss. – Ich schaue noch einmal in die Runde jetzt meiner Kolleginnen und Kollegen? Gibt es noch Fragebedarf? – Das ist nicht der Fall. Gibt es von Ihnen noch Bemerkungen? – Auch das ist nicht der Fall. Ich schaue auf die Uhr und komme zum üblichen Verfahren. Außer meinem Schlusswort hat der pU die Möglichkeit zu

einem abschließenden Statement. Herr Grajer, wenn Sie wollen, können Sie das Wort ergreifen.

**Herr Dr. Grajer (Amgen):** Ganz gerne. – Ich bedanke mich, Herr Vöcking, sehr verehrte Damen und Herren, für die anregende Diskussion, vor allen Dingen auch bei den Expertinnen und Experten, die hier klargemacht haben, was den kritischen Punkt des Verordnungs-ausschlusses anbelangt. Es ist die Definition der Hochrisikopatienten. Wir haben relativ klar gemacht – auch Frau Vogt hat es gerade noch einmal aufgeklärt –, dass es in den Tragen-den Gründen sehr gut dargestellt ist. Wenn man progredient herausnimmt und die Klammer weglässt, dann, denke ich, kann man sehr gut damit leben. Wir haben in unserem Dossier und dem, was wir eingereicht haben, versucht, zusammen mit IMS Analysen zu machen, die die Zahlen der Hochrisikopatienten aufzeigen. Dies bitte ich sich anzuschauen und zu be-rücksichtigen. Da sind die Dunkelziffern, die von Frau Steinhagen-Thiessen angesprochen wurden, sehr deutlich zu erkennen. Es ist eine Ziffer, die über den klinischen Alltag wahr-scheinlich nicht fassbar ist. Es ist wichtig, sie einzubeziehen. Die Daten sind valide. Aufgrund dieser Daten würden wir gerne in die weiteren Diskussionen gehen.

Mit unseren Outcome-Daten, die im zweiten Halbjahr zur Publikation anstehen, wollen wir für die Population, die jetzt vom Verordnungs-ausschluss betroffen ist, einen Zusatznutzen bele-gen und wieder in das normale AMNOG-Verfahren hineinkommen. Diesen wichtigen Punkt sehen wir nach wie vor.

Die Dokumentation selbst haben wir, denke ich, sehr ausführlich diskutiert. Ein Zeitraum von zwölf Monaten ist, was den klinischen Alltag anbelangt, wohl nicht sinnvoll. Angesichts der Dringlichkeit der Behandlung muss es ein Zeitfenster für den Arzt geben, innerhalb von drei Monaten die Indikation zu stellen.

Das wären kurz die Punkte, die wir sehen. Noch einmal herzlichen Dank. Es war sehr anre-gend und, denke ich, für alle Seiten sehr fruchtbar. Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Grajer, für das Schlusswort. Über das Verfahren muss man nachdenken. Darüber wird man reden und diskutieren müs-sen. Sie bekommen dazu sicherlich eine Antwort. Was das Inhaltliche angeht: Ich bedanke mich für diese sehr aufschlussreiche Diskussion heute, insbesondere bei den Klinikern, bei den Fachgesellschaften. Es wird sicherlich zu tieferem Nachdenken führen, wie man mit den einzelnen Dingen umgeht, bis zum letzten Hinweis, wie es mit qualifizierten Ärzten und, und, und und bei der Einleitung und Verordnung etc. pp. ist. Ich fand es sehr interessant und auf-schlussreich. Bei Themen, die wir immer wieder haben, Frau Steinhagen-Thiessen, finde ich es herzerfrischend, wie argumentiert wird. Ich bedanke mich ganz herzlich für die Argumente und die verschiedenen Stellungnahmen. Ich schließe damit die Sitzung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 17.17 Uhr