


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

Vom 4. August 2016

**Inhalt**

|           |  |          |
|-----------|--|----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>   | <b>3</b> |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren .....</b>   | <b>4</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen .....   | 4        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung .....   | 4        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen<br/>Stellungnahmeverfahrens .....</b>   | <b>5</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....  | 7        |
| 1.1       | Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....   | 7        |
| 1.2       | Mündliche Anhörung (Einladung) .....   | 25       |
| 2.        | Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....  | 28       |
| 2.1       | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....   | 28       |
| 2.2       | Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung.....   | 28       |
| 2.2.1     | Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....  | 29       |
| 3.        | Auswertung des Stellungnahmeverfahrens .....   | 31       |
| 3.1       | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....   | 31       |
| 3.2       | Stellungnahme der Amgen GmbH.....  | 42       |
| 3.3       | Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....  | 47       |
| 3.4       | Stellungnahme der Aegerion Pharmaceuticals GmbH.....   | 55       |
| 3.5       | Stellungnahme der Firma Teva GmbH .....  | 68       |
| 3.6       | Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen<br>Industrie e. V. (BPI).....   | 74       |
| 3.7       | Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für<br>Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Deutschen<br>Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft zur<br>Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren<br>Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) und der Deutschen<br>Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ..... | 88       |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 3.8       | Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für<br>Arterioskleroseforschung e.V. .... | 95         |
| 3.9       | Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen.....                         | 113        |
| 3.10      | Stellungnahme der Cholco e.V.....  | 123        |
| <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 2. November 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. Februar 2016 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 einschließlich des Addendums 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 Alirocumab 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.  | Herzog-Heinrich-Str. 18                      | 80336 München          |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                                  | Herbert-Lewin-Platz 1                        | 10623 Berlin           |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)                                     | Deutsches Apothekerhaus<br>Jägerstraße 49/50 | 10117 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z)<br>c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13                              | 10115 Berlin           |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)          | Am Weidendamm 1a                             | 10117 Berlin           |

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 06.05.2016 B2)



## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 26. April 2016**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 26. April 2016 beschlossen, zum 4. Mai 2016 folgendes Stellungsverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse  
Alirocumab

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu der beabsichtigten Änderung 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 4. Mai 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), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland e.V.), 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

27. Mai 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 26. April 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:  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/uh

Datum:  
4. Mai 2016

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 26. April 2016 beschlossen, zum 4. Mai 2016 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll um:

- **Nummer 35b Alirocumab**

ergänzt werden.

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

**27. Mai 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.

Falls Sie bereits im Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III, Nr. 35a Evolocumab vom 9. Februar 2016 eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, möchten wir Sie darauf hinweisen, dass Sie, soweit zutreffend, auch die Möglichkeit haben, auf diese Stellungnahme zu verweisen.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden

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 · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

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.

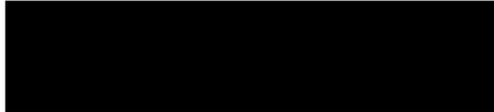
Mit freundlichen Grüßen



**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

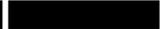
E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/uh

Datum:  
4. Mai 2016

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

Sehr geehrte ,

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 26. April 2016 beschlossen, zum 4. Mai 2016 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll um:

- **Nummer 35b Alirocumab**

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 Alirocumab vorgesehen, da im Vergleich zu Alirocumab 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 Verordnerkreis für Alirocumab 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

**27. Mai 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 | << <i>Firma/Institution</i> >> |

*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<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
|                      |   |
|                      |   |
|                      |   |

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

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

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

Vom 26. April 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. April 2016 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zum 4. Mai 2016 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 (BAz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAz AT TT.MM.JJJJ V) beschlossen:

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

| Arzneimittel und sonstige Produkte  | Rechtliche Grundlagen und Hinweise  |
|---|---|
| <p>„35b. Alirocumab</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 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 26. April 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 Alirocumab**

Vom 26. April 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 Ordnungsweise 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 2. November 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. Februar 2016 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 einschließlich des Addendums 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 Alirocumab 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.

Alirocumab (Praluent®) ist für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

Praluent® ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder

- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Die Wirkung von Praluent® auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, 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 Alirocumab vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da entweder die Studiendaten ungeeignet waren oder kein Zusatznutzen aus den Daten abgeleitet werden konnte. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Alirocumab 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 Alirocumab 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 Alirocumab 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 Alirocumab andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

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 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 Alirocumab verbunden ist.

Die Einschränkung der Verordnung von Alirocumab 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 Alirocumab kommt nicht in 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 Alirocumab 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 Alirocumab keinen Erstattungsbetrag vereinbaren werden können, der Mehrkosten von Alirocumab 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 Alirocumab, bei denen als Therapiealternative Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den vorstehenden Bedingungen für Alirocumab vereinbarten Erstattungsbetrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Zusammengenommen hält es der G-BA daher für gerechtfertigt, die Verordnung von Alirocumab einzuschränken.

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

| Arzneimittel und sonstige Produkte  | Rechtliche Grundlagen und Hinweise  |
|---|---|
| <p>„35b. Alirocumab</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 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</li> </ul> | <p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]“</p> |

|   |  |
|---|--|
| <p>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 Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III AM-RL wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 22. März 2016 und 26. April 2016 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 26. April 2016 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zum 4. Mai 2016 einstimmig beschlossen.

Da der Beschluss auf dem Nutzenbewertungsverfahren von Alirocumab 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   |
|-----------------------------|------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 22.03.2016 | Beratung der Beschlussvorlage   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26.04.2016 | Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III zum 04.05.2016 |

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<br>Jägerstraße 49/50 | 10117 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z)<br>c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13                              | 10115 Berlin           |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)          | Am Weidendamm 1a                             | 10117 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 Verordnerkreis für Alirocumab eingeschränkt wird.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 26. April 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)**

Mit Datum vom 1. Juni 2016 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

Danach war die CholCo e.V. nicht einzuladen, da sie nicht zum Kreis der Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V zählen.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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:  
1. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

**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 35b Alirocumab**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 20. Juni 2016  
um 15:00 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 **13. Juni 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 beigefügt.

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 |
|---|---------------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH   | 27.05.2016    |
| AMGEN GmbH  | 18.05.2016    |
| Novartis Pharma GmbH  | 11.05.2016    |
| Aegerion Pharmaceuticals GmbH   | 26.05.2016    |
| Teva GmbH   | 18.05.2016    |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)  | 26.05.2016    |
| Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- u. Kreislaufforschung (DGK)<br>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)<br>Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen u. ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)<br>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)<br>(Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF)) | 27.05.2016    |
| Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.   | 26.05.2016    |
| Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen  | 26.05.2016    |
| CholCo e.V.   | 26.05.2016    |

### 2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

| Organisation  | Name   |
|---|--|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH   | Professor Dr. Dieter Paar<br>Steffen Gebhardt                  |
| AMGEN GmbH  | Dr. Karl-Heinz Grajer<br>Dr. Galin Michailov                   |
| Aegerion Pharmaceuticals GmbH   | Dr. Martina Peper<br>Dr. Timm Volmer                           |
| Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF)  | Professor Dr. Winfried März                                    |
| Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen u. ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) | Professor Hans Ulrich Klör<br>Professor Peter Grützma-<br>cher |

|   |  |
|---|--|
| Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen<br>(Einzelsachverständige)<br><br>Lipidambulanz Universitätsklinikum Münster<br>Lipidambulanz Charité Berlin | PD Dr. Britta Otte<br>Professor Dr. Elisabeth<br>Steinhagen-Thiessen |
|---|--|

### 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name   | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Sanofi-Aventis<br>Deutschland GmbH,<br>Herr Professor Dr. Dieter<br>Paar   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Sanofi-Aventis<br>Deutschland GmbH,<br>Herr Steffen Gebhardt   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| AMGEN GmbH,<br>Herr Dr. Karl-Heinz Grajer  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| AMGEN GmbH,<br>Herr Dr. Galin Michailov  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Aegerion Pharmaceuticals<br>GmbH,<br>Frau Dr. Martina Peper  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Aegerion Pharmaceuticals<br>GmbH,<br>Herr Dr. Timm Volmer  | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      |
| Deutsche Gesellschaft für<br>Arterioskleroseforschung<br>e.V. (DGAF),<br>Herr Professor Dr.<br>Winfried März   | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Ja      |
| Deutsche Gesellschaft zur<br>Bekämpfung von Fett-<br>stoffwechselstörungen u.<br>ihren Folgeerkrankungen<br>(Lipid-Liga) e. V. (DGFF),<br>Herr Professor Hans<br>Ulrich Klör | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Ja      | Nein    |
| Deutsche Gesellschaft zur<br>Bekämpfung von Fett-<br>stoffwechselstörungen u.<br>ihren Folgeerkrankungen   | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    |

| Organisation, Name   | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| (Lipid-Liga) e. V. (DGFF),<br>Herr Professor Peter<br>Grütmacher   |         |         |         |         |         |         |
| Ärzte ausgewählter<br>Lipidambulanzen<br>(Einzelsachverständige)<br>Lipidambulanz<br>Universitätsklinikum<br>Münster<br>Frau PD Dr. Britta Otte                | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |
| Ärzte ausgewählter<br>Lipidambulanzen<br>(Einzelsachverständige)<br>Lipidambulanz Charité<br>Berlin<br>Frau Professor Dr.<br>Elisabeth Steinhagen-<br>Thiessen | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    |

### 3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

#### 3.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 27.05.2016  |
| Stellungnahme zu  | Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse: <b>Alirocumab</b> |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH   |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH vertreibt seit November 2015 Alirocumab (Praluent®) und ist 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 kann im Versorgungsalltag zu Problemen führen und ist nicht sinnvoll. 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 Alirocumab in der in dem Verordnungsbeschränkungsbeschluss vorgesehenen Ausnahmeindikation stellt aufgrund der mit der Verordnung von Alirocumab verbundenen erheblichen Mehrkosten eine Praxisbesonderheit für den Vertragsarzt dar. Gleichwohl werden in der Versorgungsrealität angesichts der Kosten von Alirocumab 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-</p> | <p>Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Alirocumab 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<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Versicherten zu gewährleisten. Um dieses Ziel zu erreichen, muss für den Vertragsarzt hinreichend deutlich werden, dass er bei indikationsgerechter Verordnung von Alirocumab keinen Arzneimittelregress zu befürchten hat.</p> <p>Beispielsweise kann dies dadurch geschehen, dass in der Verordnungsbeschränkung ausdrücklich klargestellt wird, dass eine Verordnung von Alirocumab in der Ausnahmeindikation als wirtschaftlich anzusehen ist, da es keine vergleichbare Therapiealternative gibt.</p> <p>Größe der versorgungsrelevanten Population</p> <p>Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zu Alirocumab ausführlich hergeleitet, dass es in Deutschland bis zu 12.808 - 41.082 Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie und manifester koronarer Herzerkrankung (KHK) gibt, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis hinter sich hatten und deren LDL-C trotz maximaler lipidsenkender Therapie über 12 Monate noch nicht ausreichend gesenkt ist. Der G-BA hat diese Spanne ohne Angabe von Gründen und Quellen in seinen tragenden Gründen (1) als „nicht nachvollziehbar“ und „deutlich überschätzt“ verworfen und stattdessen nur die angegebene Untergrenze von ca. 1.500 Patienten (die sich derzeit mit der Indikationsstellung „schwere Hypercholesterinämie“ der Apherese unterziehen) als Schätzung der versorgungsrelevanten Populationsgröße der therapierefraktären Patienten angegeben, obwohl der G-BA einräumt, „dass es sich bei der Angabe im Beschluss um eine Unterschätzung der Patientenzahl</p> | <p>Die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V liegt nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA.</p> <p>Bei der Patientengruppe, die als Ausnahme vom Verordnungsabschluss im Richtlinien text beschrieben wird, geht der G-BA davon aus, dass für diese Patienten grundsätzlich eine Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Daraus folgt nicht, dass für alle Patienten mit bestehender Indikation auch tatsächlich eine LDL-Apherese durchgeführt wird bzw. werden kann. Patientenindividuelle Gründe können der Durchführung einer LDL-Apherese im Einzelfall entgegenstehen. Das können sowohl medizinische Gründe im Einzelfall (wie beispielsweise Wechselwirkungen der LDL-Apherese mit anderen Arzneimitteln oder erhöhte Blutungsneigung) als auch individuelle Gründe sein (wie beispielsweise Zeitaufwand oder Verfügbarkeit der Behandlung). Die Gesamtzahl der Patienten, die von der Ausnahmeregelung betroffen ist, ist daher nach Einschätzung des G-BA etwa um den Faktor 2 bis 3 höher anzusetzen als die Anzahl der Patienten, die tatsächlich mit einer LDL-Apherese behandelt werden. Ein Anhaltspunkt für diese Schätzung</p> |

(1) [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3753/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3753/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_TrG.pdf)

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>handelt.“</p> <p>Wir halten es deshalb für dringend geboten eine realistische, nachvollziehbare und verbindliche Populationsgröße aus den vorhandenen epidemiologischen Daten abzuleiten. Diese Populationsgröße sollte zumindest in der Verordnungseinschränkung beider PCSK9-Antikörper (Evolocumab und Alirocumab) konkret beziffert werden.</p> <p>Zur ausführlichen Herleitung der versorgungsrelevanten Population verweisen wir auf unsere schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Alirocumab.</p> | <p>ist die Anzahl der Erstanträge für LDL-Apherese-Behandlung, die bereits um den Faktor 1,2 bis 1,3 über der Anzahl der tatsächlich durchgeführten Behandlungen liegt (KBV-Qualitätsbericht 2015). Bei dieser Schätzung ausgehend von der Anzahl der Patienten, für die eine LDL-Apherese im Rahmen der GKV durchgeführt wird, muss allerdings einschränkend berücksichtigt werden, dass aufgrund patientenindividueller Gründe nicht für alle Patienten mit LDL-Apherese-Behandlung eine Behandlung mit Alirocumab als Alternative oder Ergänzung in Frage kommt.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| S.2,<br>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 nachvollziehbar. Im Rahmen der Statin-Behandlung kann davon ausgegangen werden, dass die maximale LDL-C senkende Wirkung innerhalb von wenigen Wochen eintritt (2), 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</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</p> |
|--------------|--|--|

---

(2) Lennernäs H, et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of the HMG-CoA Reductase Inhibitors. Clin Pharmacokinet 2012;32(5):403-25.

|   |   |
|---|---|
| <p>der Atherosklerose kommt, die durch eine stärkere LDL-C-Senkung hätte verhindert werden können (3). 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 Therapieeskalation 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 (4).</p> <p>Man kann deshalb bezweifeln, ob es 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>Bei der mündlichen Anhörung im Verfahren zur Verordnungseinschränkung von Evolocumab haben sich am 11. April 2016 die anwesenden klinischen Experten einhellig dafür ausgesprochen, dass ein Zeitraum von 3 Monaten einer dokumentierten, maximalen lipidsenkenden Therapie absolut ausreichend ist.</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>3 Monaten</b> dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden The-</p> | <p>länger bekannte und medikamentös therapierte Erkrankung handelt.</p> |
|---|---|

(3) 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.

(4) [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)

|                     |   |   |
|---------------------|---|---|
|                     | <p>rapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann [...]</p>   |   |
| <p>S.2<br/>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 (5).</p> <p>Jedoch lässt sich die Situation bei der Apherese nicht unmittelbar mit der Situation bei Alirocumab 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 aufgrund der der arzneimittelrechtlichen Zulassung unstrittig. Auch rechtlich besteht ein klarer Unterschied, denn bei Alirocumab geht es um die (recht-fertigungsbedürftige) <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 Alirocumab zu übertragen.</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 „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. patienten-individuelle Gründe einer solchen Behandlung entgegenstehen können.</p> |

(5) <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/>

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 Alirocumab-Therapie angeboten wird, die auch tatsächlich die Apherese bisher erhalten haben. Dies kann in keinem Fall die Intention der vorliegenden Verordnungseinschränkung sein.

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.

Wir schlagen daher vor, den expliziten Bezug zur Apherese-Indikation zu streichen.

Vorgeschlagene Änderung:

Dies gilt nicht für Patienten

- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von **3 Monaten** dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann. ~~und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.~~

Dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab 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 Alirocumab gegenüber der für die verschiedenen Patientengruppen bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt ist. Auch stehen Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten aus.

|                     |   |  |
|---------------------|---|--|
| <p>S.2<br/>Z.26</p> | <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Ziel des vorliegenden Entwurfs zur Verordnungsbeschränkung ist es, die Verordnung von Alirocumab 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 Alirocumab auf wenige Facharztgruppen als nicht zwingend geboten an.</p> <p>In Anlage III der Arzneimittelrichtlinie (6) 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. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel“.</p> <p>In beiden Fällen erfolgt die Verordnungseinschränkung ausdrücklich 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 Alirocumab stellt keine besonderen Anforderungen an den behandelnden Arzt. Alirocumab ist einfach selbst vom Patienten subkutan zu injizieren und hat ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau, das kein besonde-</p> | <p>Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Alirocumab 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>In der mündlichen Anhörung trägt der Stellungnehmer vor, dass hinsichtlich der Facharztbezeichnungen die Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern rechtsverbindlich seien, nicht die (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer. Darüber hinaus wird auf die Weiterbildung zum Diabetologen DDG hingewiesen, die sich an Fachärzte für Innere Medizin und Fachärzte für Allgemeinmedizin richte. Es wird vorgeschlagen, dass auch die Diabetologen DDG und die nach den jeweiligen Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern in der Diabetologie weitergebil-</p> |
|---------------------|---|--|

(5) <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/16/>

|   |   |
|---|---|
| <p>res Sicherheits-Monitoring des Patienten erfordert (siehe Fachinformation).</p> <p>Natürlich könnte es im Sinne einer qualitätsgesicherten Anwendung von Alirocumab zielführend sein, die Erstverordnung des Antikörpers auf Ärztinnen und Ärzte zu beschränken, die in der Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen besonders erfahren sind.</p> <p>Wir halten es darüber hinaus für medizinisch nicht nachvollziehbar und auch nicht sachgerecht, dass hausärztlich tätige Internisten und Allgemeinmediziner kategorisch von der Möglichkeit, Alirocumab zu verordnen, ausgeschlossen werden sollen. Fachärzte für Innere Medizin haben die fachliche Qualifikation zu diagnostizieren, wann ein Patient therapierefraktär ist, um danach eine <b>Erst</b>verordnung vorzunehmen. Eine <b>Weiter</b>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.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><b>Eine Erstverordnung des</b> Arzneimittels und damit die Entscheidung in Bezug auf die definierte Patientenpopulation darf nur durch Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen, <b>Lipidologen und Internisten</b> oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.</p> | <p>deten Kolleginnen und Kollegen eine Therapie mit Alirocumab einleiten dürfen.</p> <p>Diesbezüglich ist festzustellen, dass es bei der Bezeichnung „Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie“ keine Abweichungen auf Länderebene gibt. Es wird jedoch in den Tragenden Gründen darauf hingewiesen, dass sich die in der Richtlinie verwendeten Facharzt- und Schwerpunktbezeichnungen nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer richten und auch diejenigen Ärzte einschließen, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.</p> <p>Der G-BA sieht damit das Spektrum der von der Regelung umfassten Facharztgruppen für diese spezielle Patientengruppe als ausreichend an.</p> <p>Die Weiterbildung zum „Diabetologen DDG“ wird hingegen nicht aufgenommen, da es sich nicht um eine anerkannte Facharztbezeichnung nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer handelt.</p> <p>„Lipidologe“ ist ebenfalls 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.</p> <p>Soweit vorgeschlagen wurde, Fachärzte mit Zusatz-Weiterbildung Diabetologie nach (Muster-)Weiterbildungsordnung mit aufzunehmen, wird eine abschließende Befassung mit diesem Vorschlag bis zum Abschluss der Prüfung nach § 94 Abs.1 SGB V des Beschlusses vom 2. Juni 2016 zu Evolocumab und des vorliegenden Beschlusses zu Alirocumab zurückgestellt. Dies erscheint aus verfahrensrechtlicher Sicht sachgerecht und vertretbar, um die Erforderlichkeit der Berücksichtigung der in Rede stehenden Zusatz-Weiterbildung Diabetologie zeitgleich für beide Beschlüsse zu prüfen.</p> |
|---|---|

## Literaturverzeichnis

- (1) [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3753/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3753/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_TrG.pdf)
- (2) Lennernäs H, et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of the HMG-CoA Reductase Inhibitors. Clin Pharmacokinet 2012;32(5):403-25.
- (3) 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.
- (4) [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)
- (5) <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/>
- (5) <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/16/>

### 3.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 18.05.2016                                      |
| Stellungnahme zu  | Alirocumab/Praluent® - Verordnungseinschränkung |
| Stellungnahme von | Amgen GmbH                                      |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(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 Alirocumab</u></b></p> <p><b><u>1) Dokumentationsfrist von 12 Monaten kann nicht einheitlich für alle betroffenen Patienten festgelegt werden</u></b></p> <p>In der VOE/-A zu Alirocumab ist ein Dokumentationszeitraum von 12 Monaten für eine maximale diätetische und medikamentöse Therapie ohne eine ausreichende LDL-C-Senkung gefordert, bevor die Verordnung von Praluent 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</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> |

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>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> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

### 3.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

|                   |                              |
|-------------------|------------------------------|
| Datum             | << 11. Mai 2016 >>           |
| Stellungnahme zu  | << Alirocumab / Praluent® >> |
| Stellungnahme von | << Novartis Pharma GmbH >>   |

*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.*

Am 06.05.2016 wurde im Bundesanzeiger die Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) vom 26. April 2016 veröffentlicht. Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 26. April 2016 beschlossen, das folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten: „Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab“.

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<br>(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 auf seinem am 26.04.2016 offenbar vorweg genommenen Beschluss vom 04.05.2016 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 Alirocumab 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<br>(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 Alirocumab einzuleiten. Wie bereits ausführlich in den Tragenden Gründen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens dargelegt worden ist, kann im Zeitpunkt der Beschlussfassung über eine Verordnungsbeschränkung von Alirocumab davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff kein Erstattungsbetrag vereinbart werden kann, der Mehrkosten im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt. Da für Alirocumab 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 Alirocumab 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<br>(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 be-</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 Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da entweder die Studiendaten ungeeignet waren oder kein Zusatznutzen aus den Daten abgeleitet werden konnte. Vorgelegte Studien konnten für die Nutzenbewertung unter anderem wegen einer nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anwendung deutlich reduzierter Statindosen, nicht bewertbarer Endpunkte oder einer zu kurzen Studiendauer unter Berücksichtigung des Vorliegens einer chronischen Erkrankung nicht herangezogen werden. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Aus den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studiendaten konnte kein Zusatznutzen für Alirocumab abgeleitet werden, da sich bei den patientenrelevanten Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Insofern stehen die Gründe für den nicht belegten Zusatznutzen nicht in Zusammenhang mit der Methodik von Subgruppenanalysen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>steht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die 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 Verordnungsaußchluss 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 Alirocumab 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 Verordnungsaußschluss schränkt damit die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen der</p> | <p>Der G-BA hat in den Tragenden Gründen dargelegt, warum es als ausgeschlossen angesehen werden kann, 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 Alirocumab, bei denen als Therapiealternative medikamentöse Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den genannten Bedingungen für Alirocumab vereinbarten Erstat-</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| behandelnden Ärzte ein, ohne dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt 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. | tungsbeitrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Der G-BA hält daher eine Verordnungseinschränkung von Alirocumab gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 Alt. 2 SGB V für gerechtfertigt. |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

1. Pharma Fakten. Unstimmigkeiten in der frühen Nutzenbewertung, Schwerer Stand für Antidiabetika 2015 11.05.2016. Available from: <https://www.pharma-fakten.de/news/details/147-schwerer-stand-fuer-antidiabetika/>.
2. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015 2015 11.05.2016. 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 Aegerion Pharmaceuticals GmbH

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 27. Mai 2015                               |
| Stellungnahme zu  | Alirocumab/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |
| Stellungnahme von | Aegerion Pharmaceuticals GmbH              |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Martina Peper

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Aegerion Pharmaceuticals GmbH vertreibt das Arzneimittel Lojuxta® mit dem Wirkstoff Lomitapid. Aegerion Pharmaceuticals GmbH nimmt hiermit Stellung zum Verfahren der Regulierung der Wirkstoffe Alirocumab (und Evolocumab) in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) „Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung“.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat nunmehr zum 2. Mal die Möglichkeit einer Verordnungseinschränkung eines nach § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) bewerteten Arzneimittels über die Anlage III der AM-RL zur Stellungnahme gegeben.</p> <p>Nach § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.</p> <p>Der G-BA ist dieser Vorgabe sowohl für Lomitapid als auch Evolocumab, obwohl nicht zur gleichen Wirkstoffklasse gehörend - aber mit gleicher Indikation - homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) - gefolgt.</p> <p>Für folgende Fallkonstellationen wurden jeweils als <i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i> bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind - <i>maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</i></li><li>• erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und</li></ul> |   |

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Martina Peper

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten - <i>LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten - <i>LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</i></li></ul> <p>Lojuxta® ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.</p> <p>Die Diagnose HoFH sollte, wenn möglich, genetisch bestätigt und andere Formen der primären Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien müssen ausgeschlossen werden. Das Verfahren nach § 35a SGB V wurde am 27.11.2015 abgeschlossen.</p> <p>Evolocumab ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. Das Verfahren nach § 35a SGB V wurde am 09.03.2016 abgeschlossen.</p> <p>Sowohl für Lomitapid als auch Evolocumab wurde kein Zusatznutzen gegenüber den vom G-BA in gleicher Weise bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien ausgesprochen.</p> <p>Folgt man dem Gedanken, dass gleiche zweckmäßige Vergleichsthera-</p> |   |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Die G-BA sollen eine einheitliche Bewertung neuer Wirkstoffe gewährleisten sollen, ließe sich daraus ableiten, dass bei gleichem Bewertungsergebnis nach Abschluss der Verfahren nach § 35a SGB V auch nachfolgende Regelungen in anderen Anlagen der AM-RL in gleicher Weise erfolgen sollten.</p> <p>Nach Auffassung von Aegerion Pharmaceuticals entsteht durch die derzeitige Vorgehensweise des G-BA eine Benachteiligung von Lomitapid durch einen verzerrenden Eingriff in den Wettbewerb. Im Detail ist nach einem erfolgreich durchgeführten Teilindikationsausschluss eine regelhafte Erstattung von Evolocumab und Alirocumab gegeben - im ersteren Falle auch bei HoFH - während Lomitapid Patienten derzeit nur nach einem aufwendigen und bürokratischem Verfahren einer Einzelgenehmigung von Einzelimporte nach § 73 (3) Arzneimittelgesetz zur Verfügung steht. Diese Ungleichbehandlung entsteht in der Konsequenz des Abweichens vom „normalen Verhandlungsweg der Preisverhandlung“, welche bei Anwendung des Konzepts der „Mischpreise“ auch im Falle von Evolocumab und Alirocumab zu für die jeweiligen Hersteller inakzeptablen Erstattungspreisszenarien geführt hätte. Durch den vom G-BA angestrebten Teilindikationsausschluss werden die beiden Antikörper Alirocumab und Evolocumab faktisch besser gestellt, weil eine modifizierte Preisverhandlung im Wege der faktischen „Vorwegnahme der Preisvereinbarung“ eröffnet wird. Daraus entsteht eine Sonderbehandlung unter Umgehung der Preisverhandlung aller Teilindikationen. Die tatsächliche Bewertung der Angemessenheit des Erstattungsbetrags für die Teilindikation ist jedoch unklar und nicht an medizinische Leistungsparameter geknüpft, da zu der Indikation, die vom G-BA beschrieben wird, keine Daten vorgelegt werden.</p> <p>Aus medizinischen Erwägungen heraus wäre eine Regelung für Lomitapid in der Anlage III der AM-RL eine sinnvolle Ergänzung der bestehenden</p> | <p>Ein nicht belegter Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen 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>Für die im vorliegenden Fall vom Ausnahmetatbestand umfasste Patientengruppe, bei der 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 den PCSK9-Hemmern Alirocumab und Evolocumab verbunden ist.</p> <p>Dieser Sachverhalt trifft auf den Wirkstoff Lomitapid nicht in gleicher Weise zu. Ein verzerrender Eingriff in den Wettbewerb liegt daher nicht vor.</p> |

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Martina Peper

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Therapiemöglichkeiten, welche einzelnen Patienten den Zugang zu einer potentiell in Konsequenz lebensverlängernden Therapie eröffnet. Die Gründe dafür liegen in der unterschiedlichen Wirkungsweise der Wirkstoffe Evolocumab (und Alirocumab) und Lomitapid, welche im Folgenden näher erläutert werden soll.</p> <p>Es ist bekannt, dass HoFH eine seltene genetische Störung ist, die von beiden Elternteilen vererbt wird und für die signifikant erhöhte LDL-Cholesterin-Werte charakteristisch sind. Eine dauerhafte Belastung durch hohe LDL-Werte kann zu vorzeitiger, schwerer und fortschreitender Atherosklerose führen und mit der Entwicklung von frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen (wie akutem Koronarsyndrom, frühem Myokardinfarkt, Aortenstenose und frühzeitigem plötzlichem Tod) korrelieren.</p> <p><b>Stoffwechsel der Lipoproteine:</b><br/>Cholesterin ist als Sterin ein lebenswichtiger Bestandteil von Zellmembranen und Grundbaustein zahlreicher Hormone im menschlichen Organismus. Es wird in der Leber synthetisiert und enteral resorbiert und als lipophile Substanz im Blut nach Freisetzung aus der Zelle an Lipoproteine gebunden transportiert. [1]<br/>Aufgrund ihrer Dichte werden Lipoproteine wie folgt in verschiedene Gruppen eingeteilt: das High-Density-Lipoprotein (HDL-C) mit dem wichtigsten Eiweißanteil Apolipoprotein (Apo-A1, -2), das Low-Density Lipoprotein (LDL-C), das Very- Low-Density-Lipoprotein (VLDL-C), das Intermediate-Density-Lipoprotein (IDL-C), sowie das Lipoprotein(a) (Lp(a)) mit ApoB-100 als wichtigstem Eiweißanteil, sowie die Triglyceride (TG). Mit Ausnahme des HDL-C, dessen Wirkung umstritten ist, weisen die genannten Lipoproteine eine atherogene Wirkung auf.<br/>Im Stoffwechsel der Lipoproteine kann unter anderem zwischen exoge-</p> |   |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>nem Fettstoffwechsel und endogenem Fettstoffwechsel unterschieden werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Exogener Fettstoffwechsel: Für die Verwertung und die Aufnahme von Cholesterin im Körper werden zunächst im Dünndarm zusammen mit TG sog. Chylomikronen gebildet, welche eine anschließende Resorption ermöglichen. Über die Lymphgefäße und den Ductus thoracicus erfolgt der Transport in die periphere Blutbahn bzw. zur Leber (Wang et al. 2009). Die Lipoproteinlipase (LPL) im Gefäßendothel sorgt dabei für den Abbau der TG, sodass cholesterinreiche Chylomikronen-Remnants in die Leber aufgenommen und verstoffwechselt werden.</li><li>• Endogener Fettstoffwechsel: Im Rahmen des endogenen Fettstoffwechsels werden körpereigene Lipoproteine hepatischen Ursprungs ab- sowie umgebaut. Die Leber sezerniert VLDL-C Partikel, welche vor allem Cholesterin und ähnlich zu den Chylomikronen einen hohen Gehalt an TG enthalten. Erneut führt die Aktivität der LPL zum Abbau von VLDL-C, wodurch das cholesterinreiche, TG-arme IDL-C entsteht. Dieses kann von der Leber wieder aufgenommen werden, wird aber zum Großteil in LDL-C umgewandelt. LDL-C wird dann zur Versorgung der Gewebezellen in die Peripherie verteilt. Der verbleibende Anteil gelangt zum Abbau zurück in die Leber. Beide Vorgänge werden durch LDL-C-Rezeptoren (LDL-R) vermittelt. Man findet diesen Rezeptor auf jeder Körperzelle und in besonders hoher Rezeptordichte auf der Oberfläche der Leberzelle.</li></ul> <p>Der hepatische Abbauweg des LDL-C und somit auch der LDL-R spielen in diesem Prozess eine zentrale Rolle, da ca. 80 % des atherogenen LDL-C eliminiert werden [2].</p> |   |

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Martina Peper

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Familiäre Hypercholesterinämie wird in 85 – 90 % aller Fälle durch Mutation(en) im LDL-Rezeptor (LDL-R)-Gen ausgelöst und dies trifft auch auf die Mehrzahl der HoFH-Patienten zu [3; 4]. Darüber hinaus sind weitere Mutationen bekannt, die ebenfalls die Funktionalität der LDL-R beeinträchtigen und zum Krankheitsbild HoFH führen; diese können im Gen für ApoB, für die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) oder für das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-Adaptorprotein-1 (LDLRAP1) liegen [3].</p> <p>Alle diese Proteine befinden sich im LDL-R-Signalweg und deren Mutationen führen direkt oder indirekt durch Veränderung der Funktion bzw. Expression des LDL-R oder der Bindung von LDL-C an den Rezeptor und können zu stark erhöhten LDL-C-Konzentrationen führen.</p> <p>Menschen mit HoFH haben LDL-R, die entweder nicht (keine oder Rezeptor negative Funktionalität &lt; 2%) oder nur mangelhaft funktionieren (defekter Rezeptor mit 2-25% Funktionalität).</p> <p><b>Wirkmechanismus von Lojuxta®:</b><br/>Der Wirkmechanismus von Lojuxta® ist unabhängig von LDL-R und beruht auf einer Hemmung des Mikrosomalen-Triglyzerid-Transfer-Proteins (MTP), das für den Aufbau von Lipid enthaltenden Lipoproteinen verantwortlich ist. Dadurch wird die Produktion von Lipoproteinen inkl. LDL verringert. (vgl. auch Tabelle III in Sirtori et al. [5])</p> <p>Im Darm vermittelt MTP die Bindung von aus der Nahrung aufgenommenen Triglyzeriden und (geringerer Menge) Cholesterin an das Glykoprotein Apo-B48 und letztlich die Bildung sogenannter Chylomikronen [6; 7].<br/>In der Leber vermittelt MTP die Bindung von TG an das Glucoprotein und letztlich die Bildung von VLDL. Mittels dieser Lipoproteine (Chylomikronen und VLDL) werden Lipide vom Darm bzw. von der Leber über die hydro-</p> |   |

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Martina Peper

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>phile Umgebung der Blutbahn zu peripheren Geweben transportiert. Durch Lyse von Triglyzeriden mittels Lipoproteinlipase auf der Oberfläche von Endothelzellen wird das Triglyzerid-reiche VLDL zu Triglyzerid-armem und Cholesterin-reichem LDL-C abgebaut. Ein Großteil des zirkulierenden LDL-C wird LDL-R-vermittelt wieder in Hepatozyten aufgenommen und dort unter anderem für die Synthese von Gallensäure verbraucht. [8]</p> <p>Da die Hemmung von MTP mittels Lomitapid zu einer verminderten Bildung von Chylomikronen im Darm und von VLDL in der Leber führt [9], resultiert hieraus eine Senkung der zirkulierenden Konzentrationen an Lipoproteinen, wie VLDL, LDL-C, Triglyzeriden, Chylomikronen und Apo-B (Abbildung 2-1) [10].</p> <p>Dieser Mechanismus ist nicht von der Funktionalität oder Expression des LDL-R abhängig, welcher bei HoFH-Patienten häufig nicht funktional oder nicht (ausreichend) vorhanden ist und Lomitapid ist die einzige Therapie für Patienten mit HoFH bei denen die Produktion von LDL-C „ausgeschaltet“ ist.</p> <p><b>Wirkmechanismus von Evolocumab:</b></p> <p>Evolocumab dagegen bindet an ein Protein mit der Bezeichnung PCSK9. PCSK9 bindet zusammen mit LDL-C an den LDL-R der Hepatozyten. Dieser Komplex aus LDL-R, LDL-C und PCSK9 wird in die Hepatozyten internalisiert, wo sowohl LDL-C als auch der LDL-R durch endosomale und lysosomale Enzyme abgebaut werden. Durch die Anwesenheit von PCSK9 wird somit das Recycling des LDL-R reduziert und damit die Aufnahmekapazität der Leberzelle von LDL-C aus dem Serum limitiert. Evolocumab hemmt diesen Prozess durch Verminderung des PCSK9 Niveaus. Bei Abwesenheit von PCSK9 hingegen findet zwar der intrazelluläre Abbau des LDL-C statt, der LDL-R gelangt aber erneut an die Zelloberfläche, wo eine weitere Aufnahme von LDL-C stattfinden kann. Dadurch</p> |   |

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Martina Peper

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>wird quantitativ mehr LDL-C in die Zelle aufgenommen und der LDL-C-Serumspiegel gesenkt. Der LDL-R kann bis zu 150-mal an die Zelloberfläche recycelt werden, bevor intrazellulär ein terminaler Abbau des Rezeptors eingeleitet wird. [11] Voraussetzung für eine effektive Wirkung ist eine ausreichende Funktion der LDL-R. Diese ist bei Patienten mit HoFH beeinträchtigt, was zu einer begrenzten Wirksamkeit von PCSK9 Inhibitoren führt im Vergleich zu Patienten mit normaler Funktion der LDL-R.</p> <p><b>Zwischenfazit:</b><br/>Auf Grund des Wirkungsmechanismus führt PCSK9-Inhibition bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, welche LDL-R negativ sind, das heißt, &lt; 2% funktionelle LDL-R besitzen, nicht zu einer Senkung des LDL-Cholesterins. Die Wirkung von PCSK9 Inhibitoren ist auch begrenzt bei LDLRAP1 Mutationen (autosomal rezessive Hypercholesterinämie) und bei Patienten mit defekten LDL-R und niedrigem Ausmaß an Funktionalität.</p> <p><b>Mögliche Regelung in der Anlage III der AM-RL:</b><br/>Wie schon Eingangs ausgeführt, entsteht nach Auffassung von Aegerion Pharmaceuticals durch die derzeitigen Vorgehensweise des G-BA wegen der selektiven Regelung in der Anlage III der AM-RL eine Benachteiligung von Lomitapid durch einen verzerrenden Eingriff in den Wettbewerb. Darüber hinaus sprechen auch medizinische Gründe für eine Regelung in Analogie der für Alirocumab bzw. Evolocumab.</p> <p>Aegerion Pharmaceuticals schlägt deshalb eine Regelung in Anlage III der AM-RL für die Fälle vor, in denen PCSK9 Antikörper, die für die Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zugelassen sind, wegen eines LDL-R negativ-Status des Patienten nicht mehr wirksam sind</p> |   |

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Martina Peper

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>bzw. bei denen nach einem Therapieversuch mit PCSK9 Antikörpern nach 12 Wochen keine ausreichende LDL-C Senkung erreicht werden konnte. Außerdem müssen diätische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sein und die Indikation für eine LDL-Apheresebehandlung bestehen.</p> <p>Aegerion Pharmaceuticals ist sich bewusst, dass eine solche Regelung erst dann zum Tragen kommen kann, wenn Lomitapid wieder am deutschen Markt verfügbar ist. Eine entsprechende Vereinbarung zum Erstattungsbetrag ist Aegerion Pharmaceuticals bereit zu schließen, wobei wegen der „ultima ratio“ der Behandlung die Erstattungssituation im Detail diskutiert werden muss.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

1. Goldstein, J. L., Brown, M. S., Anderson, R. G., Russell, D. W. & Schneider, W. J. 1985. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu Rev Cell Biol*, 1, 1-39.
2. Jeon, H. & Blacklow, S. C. 2005. Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. *Annu Rev Biochem*, 74, 535-62.
3. Goldberg, A. C., Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., Rader, D. J., Robinson, J. G., Daniels, S. R., Gidding, S. S., de Ferranti, S. D., Ito, M. K., McGowan, M. P., Moriarty, P. M., Cromwell, W. C., Ross, J. L. & Ziajka, P. E. 2011. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 5, S1-8.
4. Cuchel, M., Bruckert, E., Ginsberg, H. N., Raal, F. J., Santos, R. D., Hegele, R. A., Kuivenhoven, J. A., Nordestgaard, B. G., Descamps, O. S., Steinhagen-Thiessen, E., Tybjaerg-Hansen, A., Watts, G. F., Averna, M., Boileau, C., Boren, J., Catapano, A. L., Defesche, J. C., Hovingh, G. K., Humphries, S. E., Kovanen, P. T., Masana, L., Pajukanta, P., Parhofer, K. G., Ray, K. K., Stalenhoef, A. F., Stroes, E., Taskinen, M. R., Wiegman, A., Wiklund, O. & Chapman, M. J. 2014. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 35, 2146-57.
5. Sirtori, C. R., Pavanello, C. & Bertolini, S. 2014. Microsomal transfer protein (MTP) inhibition-a novel approach to the treatment of homozygous hypercholesterolemia. *Ann Med*, 46, 464-74.
6. Rader, D. J. & Kastelein, J. J. 2014. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 129, 1022-32.
7. Raval, S. K., Raval, P. S. & Jain, M. R. 2012. Emerging therapies for dyslipidemia: known knowns and known unknowns of MTP inhibitors. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 6, 24-9.
8. Biggerstaff, K. D. & Wooten, J. S. 2004. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *Adv Physiol Educ*, 28, 105-6.
9. European Medicines Agency (EMA) 2013. EPAR Lojuxta.
10. Hussain, M. M., Rava, P., Walsh, M., Rana, M. & Iqbal, J. 2012. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)*, 9, 14.
11. Urban, D., Poss, J., Bohm, M. & Laufs, U. 2013. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 62, 1401-8.

## Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Beschreibung                                      |
|-----------|---|
| AM-RL     | Arzneimittel-Richtlinie                           |
| Apo       | Apolipoprotein                                    |
| bzw.      | beziehungsweise                                   |
| ca.       | circa   |
| et al.    | und Andere  |
| G-BA      | Gemeinsamer Bundesausschuss                       |
| ggf.      | gegebenenfalls                                    |
| HDL       | High-Density-Lipoprotein                          |
| HoFH      | homozygote familiäre Hypercholesterinämie         |
| IDL       | Intermediate-Density-Lipoprotein                  |
| inkl.     | inklusive   |
| LDL       | Low-Density-Lipoprotein                           |
| LDL-R     | Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor                  |
| LDLRAP1   | Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-Adaptorprotein-1 |
| LPL       | Lipoproteinlipase                                 |
| MTP       | Mikrosomalen Triglyzerid-Transfer-Protein         |
| PCSK9     | Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9       |
| SGB       | Sozialgesetzbuch                                  |
| sog.      | sogenannt   |
| TG        | Triglyceride                                      |
| VLDL      | Very-Low-Density-Lipoprotein                      |

### 3.5 Stellungnahme der Firma Teva GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 18.Mai.2016 >>                           |
| Stellungnahme zu  | << Alirocumab/ Praluent®>>                  |
| Stellungnahme von | << Teva GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm >> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Teva GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(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 Alirocumab, als pharmazeutisches Unternehmen das mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist.</p> <p>Für Alirocumab 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 sowie im Beschluss des G-BA von Alirocumab wurde kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p>Die Verordnungseinschränkung wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss begründet, indem das Behandlungsziel in der definierten Patientenpopulation mit Lipidsenkern im Vergleich zu Alirocumab ebenso zweckmäßig aber kostengünstiger zu erreichen ist. Bei der Betrachtung der Verordnungseinschränkung von Alirocumab wird deutlich dass dieser Ausschluss aus wirtschaftlichen Gründen getätigt wurde, da in den tragenden Gründen zur Verordnungseinschränkung klar gestellt wird, dass Alirocumab 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.</p> <p>Alirocumab ist in der Patientenpopulation bei denen ausschließlich die Therapie der LDL-Apherese indiziert ist weiterhin verordnungsfähig.</p> |   |

Stellungnehmer: Teva GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>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 Alirocumab im Verhältnis zu anderen medikamentösen Lipidsenkern ausschließt. Es wird daher davon ausgegangen, dass Jahrestherapiekosten von Alirocumab auf dem Kostenniveau von Lipidsenkern nicht zu einer Einigung führen.</p> <p>Im Hinblick auf vorherige Nutzenbewertungsverfahren bei denen wie im Falle von Alirocumab 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]. Am Beispiel Retigabin kann man den Bedarf neuer Medikamente die auf Grund keines wirtschaftlichen Erstattungspreises nicht mehr im deutschen Markt erhältlich sind verdeutlichen. Derzeit wird eine Petition des Epilepsie Bundes-Elternverbandes zur Zusatznutzenbewertung von Epilepsiemedikamenten im Petitionsausschuss bewertet, da Epilepsie-</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 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</p> |

Stellungnehmer: Teva GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>medikamente im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auf Grund von methodischen Mängeln keinen Zusatznutzen erhalten und die Hersteller auf Grund keines zufriedenstellenden Erstattungsbetrags außer Handel gehen [2]. Dies stellt eine wesentliche Einschränkung der Therapieviefalt für die Patienten dar [3].</p> <p>Gegebenenfalls hätte der Ansatz einer Verordnungseinschränkung in diesem Fall bzw. in diesem Indikationsgebiet dazu beigetragen eine breitere Therapieviefalt den Patienten weiterhin zur Verfügung zu stellen. Fraglich ist daher welche Kriterien angesetzt werden um im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens eine Verordnungseinschränkung aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten zu veranlassen.</p> <p>Die vorliegende Änderung der Arzneimittelrichtlinie stellt die zweite Verordnungseinschränkung auf Grundlage einer frühen Nutzenbewertung dar. Aus dem Beschluss sowie den dazu gehörigen tragenden Gründen zu den Verordnungseinschränkungen von Alirocumab und 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>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 Alirocumab, bei denen als Therapiealternative Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den vorstehenden Bedingungen für Alirocumab vereinbarten Erstattungsbetrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Zusammengekommen hält es der G-BA daher für gerechtfertigt, die Verordnung von Alirocumab einzuschränken.</p> |
|   |  |
|   |  |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Teva GmbH

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

## Literaturverzeichnis

Literaturliste Teva GmbH

| Nr. | 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> |
| 2   | AU:             | epilepsie bundes-elternverband e.v.   |
|     | TI:             | Epilepsie Petition  |
|     | SO:             | <a href="http://www.epilepsie-petition.de/Petitionsaufruf.2203.0.html">http://www.epilepsie-petition.de/Petitionsaufruf.2203.0.html</a>   |
| 3   | AU:             | Christina Berndt, Kim Björn Becker  |
|     | TI:             | Pharmagesetz entzieht Patienten Epilepsie-Medikament  |
|     | SO:             | <a href="http://www.sueddeutsche.de/wissen/medizin-systemfehler-1.2634189">http://www.sueddeutsche.de/wissen/medizin-systemfehler-1.2634189</a>   |

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

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 26.05.2016   |
| Stellungnahme zu  | Alirocumab   |
| Stellungnahme von | Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI e. V.) |

***Der BPI e. V. verweist mit seiner E-Mail vom 26.05.2016 auf seine eingereichte Stellungnahme zum Verfahren zur Änderung der AM-RL in Anlage III Nr. 35a Evolocumab. Daher ist im Folgenden die vorgenannte Stellungnahme zu Evolocumab abgebildet.***

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(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<br>(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 Verordnungs Ausschluss 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 Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da entweder die Studiendaten ungeeignet waren oder kein Zusatznutzen aus den Daten abgeleitet werden konnte. Vorgelegte Studien konnten für die Nutzenbewertung unter anderem wegen einer nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anwendung deutlich reduzierter Statindosen, nicht bewertbarer Endpunkte oder einer zu kurzen Studiendauer unter Berücksichtigung des Vorliegens einer chronischen Erkrankung nicht herangezogen werden. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Aus den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studiendaten konnte kein Zusatznutzen für Alirocumab abgeleitet werden, da sich bei den patientenrelevanten Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Insofern stehen die Gründe für den nicht belegten Zusatznutzen nicht in Zusammenhang mit der Methodik von Subgruppenanalysen.</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<br>(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<br>(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>7</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>7</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<br>(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 Erstattungsbetragsverhandlungen 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<br>(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 Ordnungsbeschränkungen 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 Alirocumab für gerechtfertigt hält.</p> <p>Die Verordnungseinschränkung von Alirocumab 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 Ordnungsbeschränkung von Arz-</p>  |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(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 Alirocumab einzuleiten. Wie bereits ausführlich in den Tragenden Gründen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens dargelegt worden ist, kann im Zeitpunkt der Beschlussfassung über eine Verordnungsbeschränkung von Alirocumab</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(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 Alirocumab 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 Alirocumab 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<br>(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<br>(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>8</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>8</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<br>(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,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

## Literaturverzeichnis

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

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 19.Mai.2016  |
| Stellungnahme zu  | <p><b>Alirocumab / Praluent®</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungs-einschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab vom 26. April 2016</p> <p>basierend auf unserer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab Vorgangsnummer - 2015-11-15-D-194 und der Anhörung am 22.03.2016,</p> <p>sowie basierend auf unserer Stellungnahme zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Evolocumab und der mündlichen Anhörung zur AM-RL-Evolocumab am 11.04.2016</p> |
| Stellungnahme von | <p><u>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- u. Kreislaufforschung (DGK)</u></p> <p><u>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</u></p> <p><u>Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen u. ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)</u></p> <p><u>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</u></p>   |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

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

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Die Autoren bedanken sich im Namen unserer Fachgesellschaften für den konstruktiven Dialog im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Alirocumab.</p> <p>Die zentralen Punkte der Fachgesellschaften für diese Stellungnahme unterscheiden sich nicht von den Argumenten, die bereits schriftlich und mündlich zu den o.g. Beratungen zu Alirocumab und Evolocumab vorgetragen wurden:</p> <p><i>Aus ärztlicher Sicht besteht für Alirocumab und 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. 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-assoziierte Nebenwirkungen/Kontraindikationen limitiert ist. Eine ausreichende LDL-C Senkung mit maximal dosierten Statinen und Ezetimib ist in den ge-</i></p> | <p>Aus diesem Einwand ergibt sich keine Änderung, da es sich um eine grundsätzliche Zustimmung zur Verordnungseinschränkung von Alirocumab handelt.</p> |

Stellungnehmer:

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

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

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

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <i>nannten Patientengruppen in vielen Fällen nicht erreichbar.</i> |   |
|  |   |
|  |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><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 hohem 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 Anhörungen am 24.01.16 und 22.03.2016 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-Apherese vorgesehen. Ohne Korrektur</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 Alirocumab 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,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>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>Wir schlagen daher vor, in dem Satz<br/> <i>„Es kommen nur Patienten mit gesicherter, <u>progredienter</u> 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> das Adjektiv „<i>progredient</i>“ zu streichen.</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 Internisten, Kardiologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.</i></p> | <p>Hinsichtlich des in der mündlichen Anhörung von der DGFF ergänzend vorgebrachten Einwandes, dass die Formulierung „sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse“ nicht zur Entscheidungsfindung beitrage und daher gestrichen werden solle, sieht der G-BA zur Eingrenzung der unter besonderem Risiko stehenden Patientengruppe, die vom Ausnahmetatbestand umfasst ist, das Vorliegen weiterer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse als erforderlich an. Für Alirocumab ist der Zusatznutzen nicht belegt, Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten fehlen.</p> <p>Der G-BA kommt Einwänden aus dem Stellungnahmeverfahren jedoch insofern nach, dass der Risikofaktor Herzinsuffizienz gestrichen wird.</p> |

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

### 3.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 26.05.2016  |
| Stellungnahme zu  | <b>Alirocumab/Praluent® - Verordnungseinschränkung</b>  |
| Stellungnahme von | <p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März</b><br/> Arzt für Laboratoriumsmedizin<br/> o. Professor für Medizinische und Chemische Labor-<br/> diagnostik<br/> Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik<br/> Medizinische Universität Graz und<br/> Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie, Rheumatologie, Endokrinologie und Diabetologie), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg<br/> Theodor-Kutzer-Ufer 1-3<br/> 68167 Mannheim<br/> Telefon +49 (0)621 383-5172<br/> Telefax +49 (0)621 383-380<br/> E-Mail: winfried.maerz@medma.uni-heidelberg.de<br/> winfried.maerz@synlab.com</p> <p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx</b><br/> Stellvertretender Vorsitzender<br/> Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.<br/> Facharzt für Innere Medizin - Kardiologie, Internistische Intensivmedizin<br/> Lehrstuhl für Innere Medizin / Kardiologie<br/> Klinikdirektor<br/> Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin<br/> Universitätsklinikum Aachen<br/> Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen<br/> Pauwelsstraße 30<br/> 52074 Aachen<br/> Telefon +49 (0)241 80-89300<br/> Telefax +49 (0)241 80-82545<br/> E-Mail nmarx@ukaachen.de</p> <p><b>Univ.-Prof. Dr. Ralf Kinscherf</b></p> |

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

**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

|  |   |
|--|---|
|  | <p>für die</p> <p><b>Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.</b></p> <p><i>Geschäftsstelle:</i> Robert Bosch Krankenhaus, Zentrum für Diagnostische Medizin, Abteilung für Labormedizin, Auerbacherstr. 110, 70376 Stuttgart</p> <p>Telefon +49 (0)711-8101-3501</p> <p>E-Mail <a href="mailto:info@dgaf.de">info@dgaf.de</a></p> |
|--|---|

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(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 Alirocumab</u></b></p> <p>Am 26. April 2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss ein Stel-lungnahmeverfahren zur Ergänzung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) um Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse für den monoklo-nalen PCSK9-Antikörper Alirocumab eingeleitet.</p> <p>Wir nehmen im Namen der Deutschen Gesellschaft für Arteriosklerose-forschung e.V. (DGAF) zu den tragenden Gründen des Beschlusses Stellung.</p> <p>Der gemeinsame Bundesausschuss ist „nach Auswertung des zu Ali-rocumab vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials im Ver-gleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] zu dem Ergebnis ge-langt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Alirocumab gegen-über der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Stu-diendaten nicht belegt“ sei [1]. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stünden aus. Dies rechtfertige die Schlussfolgerung, dass Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen verfüge.</p> <p>Wir widersprechen dieser Schlussfolgerung vorsorglich und verweisen</p> | <p>Zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V einschließlich der Bestim-mung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Tragende Gründe zum Beschluss vom 4. Mai 2016. Die Bewertung des Zusatznutzens ist nicht Gegenstand des vorliegenden Stel-lungnahmeverfahrens.</p> <p>Bei der unter Literaturstelle 4 zitierten Studie handelt es sich um die ODYSSEY LONG TERM – Studie, die begründet nicht für die Nutzen-bewertung von Alirocumab nach § 35a SGB V herangezogen wurde, da keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie er-folgte.</p> <p>Der G-BA ist zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zu-satznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichs-therapie nicht belegt ist, da entweder die Studiendaten ungeeignet wa-ren oder kein Zusatznutzen aus den Daten abgeleitet werden konnte. Vorgelegte Studien konnten für die Nutzenbewertung unter anderem wegen einer nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Ver-gleichstherapie, der Anwendung deutlich reduzierter Statindosen, nicht bewertbarer Endpunkte oder einer zu kurzen Studiendauer unter Be-rücksichtigung des Vorliegens einer chronischen Erkrankung nicht her-angezogen werden. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus. Aus den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studi-enden konnte kein Zusatznutzen für Alirocumab abgeleitet werden, da sich bei den patientenrelevanten Endpunkten keine statistisch signifi-kanten Unterschiede zeigten. Insofern sieht der G-BA nach Auswertung</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>diesbezüglich auf unsere Stellungnahme zur Nutzenbewertung Alirocumab nach § 35a SGB V vom 7. März 2016 [2]. Mit seiner Einschätzung folgt der gemeinsame Bundesausschuss der Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. Februar 2016 [3]. Letztere blendet die jetzt vorliegende, breite wissenschaftliche Dokumentation zu Alirocumab aus [2]. Wie dargelegt steht die als Begründung hierfür vorgebrachte zu geringe Dauer der Studien mit Alirocumab im Widerspruch zu aktuellen Empfehlungen der Europäischen Zulassungsbehörde EMA [2].</p> <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab 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 [2]. Langzeitdaten zum Effekt von Alirocumab auf kardiovaskuläre Endpunkte liegen bereits vor und sind nach unserer Auffassung auch zu würdigen [4]. Selbst LDL-Cholesterin ist ein anhand aller vorstellbaren Kriterien validiertes Surrogat für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und damit bereits ein patientenrelevanter Endpunkt [2].</p> <p>Es trifft auch nicht generell zu, dass „das angestrebte Behandlungsziel mit anderen Lipidsenkern [als Alirocumab] ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen“ sei [1]. Denn in der klinischen Wirklichkeit soll Alirocumab gerade bei denjenigen Patienten eingesetzt werden, bei denen sich 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 Wirk-</p> | <p>des vorhandenen wissenschaftlichen 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 Alirocumab, bei denen als Therapiealternative Lipidsenker in Betracht kommen, zu einem unter den vorstehenden Bedingungen für Alirocumab vereinbarten Erstattungsbetrag regelmäßig unwirtschaftlich sein. Zusammengenommen hält es der G-BA daher für gerechtfertigt, die Verordnung von Alirocumab einzuschränken.</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>samkeit 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 grundsätzlich der in unserer Stellungnahme vom 7. März 2016 empfohlenen Einschränkung der Verordnung von Alirocumab auf Patientengruppen mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko. Wir begrüßen dies ausdrücklich, weisen allerdings noch einmal mit Nachdruck darauf hin, dass diese Einschränkung aus medizinischer und wissenschaftlicher Sicht nur vorläufig sein kann, bis die Endpunktstudien FOURIER (Evolocumab) und ODYSSEY Outcomes (Alirocumab) die für eine abschließende Einschätzung notwendigen Daten geliefert haben. Dies gilt insbesondere für die Frage, ob für eine Behandlung mit Alirocumab wirklich nur Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie infrage kommen, wenn bereits eine progrediente vaskuläre Erkrankung vorliegt.</p> <p>Die vom gemeinsamen Bundesausschuss angeführten Ausnahmen vom Verordnungsausschluss für Alirocumab vom 26. April 2016 [5] sind weitgehend wortgleich zu den Ausnahmen vom Verordnungsausschluss für Evolocumab vom 9. Februar 2016 [6]. Wir verweisen daher hiermit auf die bereits in unserer Stellungnahme zum Verordnungsausschluss für Evolocumab vom 9. Februar 2016 vorgebrachten Ausführungen und die begründeten Änderungsvorschläge vom 9. März 2016 [7]. Wir bitten</p> |   |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>den gemeinsamen Bundesausschuss in analoger Weise im vorliegenden Verfahren zu verfahren und die nachfolgend im Einklang mit unserer Stellungnahme vom 7. März 2016 [2] vorgeschlagenen und begründeten Anpassungen der Ausnahmeregelung zu berücksichtigen.</p> <p><b>Änderungsvorschläge:</b></p> <p>(Zur Löschung vorgeschlagene Passagen sind durchgestrichen; vorgeschlagene Ergänzungen sind kursiv dargestellt.)</p> <p>Der Verordnungsausschluss gilt nicht für Patienten,</p> <p>mit familiärer, homozygoter <i>und schwerer familiärer, heterozygoter<sup>a</sup></i> Hypercholesterinämie, <del>bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind,</del> <i>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 kann,<sup>b</sup></i></p> <p>oder</p> <p>- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie <del>bei therapieresistenten Verläufen<sup>c</sup>,</del> <i>bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten<sup>d</sup> dokumentierten</i></p> |   |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>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><sup>e</sup> Es kommen nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren <b>Risikofaktoren</b> (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, Angiologen</i><sup>f</sup> oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden. <i>Die Weiterverordnung kann dann durch einen weiterbehandelnden Hausarzt erfolgen, der nicht die für die Erstverordnung notwendige einschlägige Vorbildung als lipidologischer Experte besitzt.</i></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 Hy-</p> | <p>Der G-BA nimmt eine Änderung des 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 Alirocumab Patienten unter sehr ho-</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>percholesterinämie schwerste, mit konventionellen Maßnahmen 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 [8].</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-</p> | <p>hem 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 Alirocumab verordnet werden.</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Hemmung) medikamentösen Maßnahmen in Erwägung gezogen werden soll. Zudem ist die Behandlung mit PCSK9-Hemmern zweifelsfrei 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 Ausnahmereglung beitragen könnte. Insbesondere bleibt in der vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgeschlagenen Formulierung unklar, ob sich „<i>therapierefraktär</i>“ 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-</p> | <p>Der erste Ausnahmetatbestand bei der Verordnungseinschränkung von Evolocumab entfällt bei der vorliegenden Regelung zu Alirocumab, da der Wirkstoff nicht für die familiäre, homozygote Hypercholesterinämie zugelassen ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ist die Formulierung „<i>therapierefraktäre Verläufe</i>“ 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</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>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 [9].</p> <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 Alirocumab 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, Koronarereignisse 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 sei ferner angemerkt, dass für die Festlegung der Dauer von 12 Monaten Dokumentation keinerlei Evidenz vorliegt, ebenso wenig wie für andere Zeiträume. 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</p> | <p>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, 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<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>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 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 „<i>und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht</i>“. Wir empfehlen, den Hinweis auf die LDL-Apherese an dieser Stelle im Interesse der Konsistenz der Ausnahmeregelung zu streichen.</p> <p>Aufgrund der „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>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 Alirocumab stimmt der Stellungnehmer zu, insofern ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf.</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <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 (nach unserer Schätzung etwa 50.000 Patienten, auch wenn derzeit nur etwa 3.000 Patienten diese Therapie erhalten) als die von uns in unserer Stellungnahme vom 7. März 2016 vorgeschlagene Indikation für Antikörper gegen PCSK9.</p> <p>f) Ergänzung um „<i>Fachärzte für Innere Medizin</i>“. Wir gehen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss einig, dass die Verordnung von Alirocumab 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 Alirocumab ist sicher, komplexe Arzneimittelwechselwirkungen sind weder berichtet noch zu befürchten. Die Verordnung von Alirocumab 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>Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Alirocumab 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</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                            |
|--|--|
| <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 Alirocumab ausgeschlossen werden sollen.</p> <p>Ergänzung um „<i>Die Weiterverordnung kann dann durch einen weiterbehandelnden Hausarzt erfolgen, der nicht lipidologischer Experte mit einschlägiger Vorbildung sein muss.</i>“ Wir stimmen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss überein, dass die Indikationsstellung und damit die Erstverordnung von Alirocumab vorerst sinnvollerweise von Fachärzten mit einschlägiger Vorbildung vorgenommen werden sollte. Die Weiterverordnung von Alirocumab sollte jedoch auch durch einen weiterbehandelnden Hausarzt erfolgen, der nicht die für die Erstverordnung notwendige einschlägige Vorbildung als lipidologischer Experte besitzt.</p> <p>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 Alirocumab langfristig durchgeführt wird. Wir schlagen vor, überflüssige Belastungen für Patienten und der Ressourcen im 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 Alirocumab kann ohne Gefahr für den Patien-</p> | <p>Facharztgruppen für diese spezielle Patientengruppe als ausreichend an.</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

| Allgemeine Anmerkung                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------|---|
| ten vom Hausarzt übernommen werden. |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

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

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alirocumab, 26.04.2016; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3755/2016-04-26\\_AM-RL-III\\_SN\\_Alirocumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3755/2016-04-26_AM-RL-III_SN_Alirocumab_TrG.pdf) [Zugriff am 17.05.2016].
2. Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF). Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Alirocumab/Praluent®, 7. März 2016; DOI: 10.13140/RG.2.1.5041.9602; [http://www.dgaf.de/wp-content/uploads/2016/03/Schriftliche\\_Stellungnahme\\_Alirocumab\\_DGAF.pdf](http://www.dgaf.de/wp-content/uploads/2016/03/Schriftliche_Stellungnahme_Alirocumab_DGAF.pdf) [Zugriff am 17.05.2016].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alirocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab.pdf) [Zugriff am 17.05.2016].
4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16):1489-99.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Alirocumab, 26.04.2016; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2575/2016-04-26\\_AM-RL-III-SN\\_Alirocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2575/2016-04-26_AM-RL-III-SN_Alirocumab.pdf) [Zugriff am 17.05.2016].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Evolocumab; 09.02.2016; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2495/2016-02-09\\_AM-RL-III\\_SN\\_Evolocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2495/2016-02-09_AM-RL-III_SN_Evolocumab.pdf) [Zugriff am 17.05.2016].
7. Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF). Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Evolocumab, 09. März 2016; DOI: 10.13140/RG.2.1.1814.3127; [http://www.dgaf.de/wp-content/uploads/2016/03/Schriftliche\\_Stellungnahme\\_Verordnungseinschränkung\\_Evolocumab\\_DGAF.pdf](http://www.dgaf.de/wp-content/uploads/2016/03/Schriftliche_Stellungnahme_Verordnungseinschränkung_Evolocumab_DGAF.pdf) [Zugriff am 17.05.2016].
8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung, 19.02.2015; [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 17.05.2016].

### 3.9 Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 18.5.2016 >>   |
| Stellungnahme zu  | << Alirocumab Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):<br>Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Alirocumab vom 26.4.2016 >>  |
| Stellungnahme von | <<Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen:<br>Professor Dr. F. Ulrich Beil, Hamburg, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Professor Dr. Norbert Weiß, Dresden, Oldenburg, 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, 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<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Auf der Basis von seinerzeit 10 Phase III Studien mit etwa 5 300 Patienten einschließlich Patienten mit heterozygoter familiärer Erkrankung, in denen eine erhebliche Senkung von LDL-Cholesterin im Blut ( um etwa 39 % bis 62 % mehr als bei Placebo und bis zu 36 % mehr als bei Ezetimib ) festgestellt wurde, erfolgte die Zulassung von Alirocumab 2015 durch die European Medicines Agency.</p> <p>In unserer Stellungnahme Alirocumab - 2015-11-15-D-194 vom 29.02.2016 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> |   |

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, 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<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
|                      |   |

## 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, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiß, Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(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 Alirocumab enthält als <i>Ausnahme</i></p> <p><i>„heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht“.</i></p> |   |

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, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiß, Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 |  |   |
|                 | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die maximale Wirkung lipidsenkender Therapie ist klinisch bereits nach einer Anwendung von zwei bis höchstens fünf Wochen erkennbar (1). 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 (2). Unter diesen Kriterien ist eine Statin-Unverträglichkeit in maximal 3 Monaten objektivierbar.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></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, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiß, Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <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 werden kann...</p>  | <p>Der G-BA sieht kein Erfordernis, im Richtlinienentwurf zu regeln, nach welchen Kriterien die heterozygot familiäre Hypercholesterinämie vom behandelnden Arzt festgestellt wird.</p> <p>Zur Dokumentationsfrist siehe Bewertung vorheriger Einwände.</p>   |
|                 | <p><b>Anmerkung:</b><br/> <i>„... 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><br/>           Auf der Basis genetischer Befunde und klinischer Daten nimmt der Behandlungsnutzen lipidwirksamer Therapie mit dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zu (3,4,5). Kriterien für eine Progredienz vas-</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 Alirocumab Patienten unter sehr hohem Risiko infrage, bei denen Familienangehörige schwere</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, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiß, Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>kulärer Erkrankungen gehören zur den vom GBA festgelegten Bedingungen für die Durchführung einer Lipidapherese <b>bei Lp(a)-Erhöhung</b> (6). Sie ist <u>keine Bedingung</u> für die Indikationsstellung der <b>LDL- Apherese</b>.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>... Patienten mit vaskulärer Erkrankung</p>   | <p>und frühzeitige Verläufe einer vaskulären Erkrankung (KHK, cerebrovaskulären Manifestation, pAVK) aufweisen.</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 Alirocumab 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.</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 Alirocumab 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, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiß, Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>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><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>...sowie bei 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 aus-</p>   | <p>Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Alirocumab 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</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, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Prof. Norbert Weiß, Dresden, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>geblieben sein. Dies ist eine mögliche Erklärung für Unterdiagnostik und Unterbehandlung der Störung, der mit dem Erwerb der Bezeichnung Lipidologe entgegengewirkt wird. Cerebrovaskuläre Krankheitsmanifestationen behandelt initial vor allem der Neurologe.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:<br/>Das Arzneimittel darf nur von Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen, <b>Neurologen, Angiologen</b>, an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätigen Fachärzten <b>oder für Diagnostik und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen qualifizierten und zertifizierten Ärzten verordnet werden.</b></p> | <p>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>„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. 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.
2. Laufs U, Scharnagl H, Halle M et al., Behandlungsoptionen bei Statin-assoziierten Muskelbeschwerden. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(44): 748-55.
3. 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
4. Brown MS, Goldstein JL, *Biomedicine*. Lowering LDL-not only how low, but how long? *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1721-3
5. 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
6. <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-724/2008-06-19-Abschluss-Apherese.pdf>

### 3.10 Stellungnahme der Cholco e.V.

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | << 18.5.2016 >>  |
| Stellungnahme zu  | << Alirocumab Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):<br>Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Alirocumab vom 26.4.2016 >>   |
| Stellungnahme von | <b><i>Im Namen von CholCo, Michaela Wolf, Vorsitzende</i></b><br>Hoherodskopfstr.30<br>60435 Frankfurt<br>Tel.: 069-95 42 59 45<br><a href="mailto:michaela.wolf@cholco.de">michaela.wolf@cholco.de</a><br><a href="http://www.cholco.de">www.cholco.de</a><br><a href="https://www.facebook.com/Cholesterin&amp;Co.e.V.">www.facebook.com/Cholesterin&amp;Co e.V.</a><br> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Im Namen von CholCo, Michaela Wolf, Vorsitzende

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Da mit Crestor LDL-Cholesterin bei vielen Patienten deutlich weiter gesenkt werden kann als mit Atorvastatin, dem am stärksten wirksamen erstattbaren Statin, (mit oder ohne Ezetrol) und da Crestor oft viel besser verträglich ist als die anderen Statine, halten wir es für extrem sinnvoll, daß die Kosten für Crestor auch von den gesetzlichen Kassen übernommen werden (auch solange das Patent noch läuft). Die Jahreskosten für Crestor liegen viel niedriger als für die Lipoprotein-Apherese oder die PCSK9-Inhibitoren. Neben der Verträglichkeit und Sicherheit, die lange bekannt ist, sind die Kosten ja auch sehr wichtig. Deswegen spricht für uns alles dafür, dass Crestor ab jetzt voll erstattet wird. Dies würde die Versorgung der schwerstbetroffenen Patienten verbessern und die Kosten senken bzw nicht so sehr ansteigen lassen.</p> | <p>Rosuvastatin ist in die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingruppiert. Es handelt sich um pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel. Eine therapeutische Verbesserung nach § 35 Abs. 1 Satz 3 zweiter Halbsatz SGB V wurde für den Wirkstoff Rosuvastatin nicht nachgewiesen. Der jeweilige Festbetrag ist die Erstattungsobergrenze für Rosuvastatin-haltige Arzneimittel in der GKV.</p> <p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

### Im Namen von CholCo, Michaela Wolf, Vorsitzende

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>Anmerkung zu:</b></p> <p><i>„heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht“.</i></p>  |   |
|                 | <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer schwerer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen also trotz einer maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker) der LDL-C-Wert nach drei Monaten nicht ausreichend gesenkt werden kann (wegen Wirkung oder Unverträglichkeit), oder</li> <li>- bei denen der Zielwert für LDL-Cholesterin bei kardiovaskulärer Krankheit (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, PAVK) oder bei sehr hohem</li> </ul> | <p>Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden.</p>     |

**Im Namen von CholCo, Michaela Wolf, Vorsitzende**

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Risiko (z.B. Diabetes mellitus) mit einer maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker) nach drei Monaten nicht erreicht werden kann (wegen Wirkung oder Unverträglichkeit). |   |

## Literaturverzeichnis

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage III  
**der Arzneimittel-Richtlinie**

**hier: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse  
Wirkstoff Alirocumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 20. Juni 2016  
von 15.40 Uhr bis 16.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Paar  
Herr Gebhardt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**

Herr Dr. Grajer  
Herr Dr. Michailov

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Aegerion Pharmaceuticals GmbH:**

Frau Dr. Peper  
Herr Dr. Volmer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e. V. (DGAF):**

Herr Prof. Dr. März

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

Herr Prof. Dr. Klör  
Herr Prof. Dr. Grützmacher

Angemeldete **Einzelsachverständige:**

Frau PD Dr. Otte für die Lipidambulanz des Universitätsklinikums Münster  
Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen für die Lipidambulanz der Charité Berlin

Beginn der Anhörung: 15.40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen zu unserer heutigen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III. Diesmal geht es um Alirocumab. Wir haben schon einen Durchlauf, bezogen auf Evolocumab, hinter uns. Zu unserem Änderungsvorschlag zur Anlage III haben Stellung genommen zum einen Sanofi-Aventis als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Firma AMGEN, dann Novartis, dann Aegerion, dann Teva, dann der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, dann die Deutsche Diabetes Gesellschaft, dann die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, die Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, dann Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen und CholCo e. V. als Patientenorganisation.

Ich begrüße heute Herrn Professor Dr. Paar und Herrn Gebhardt für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis, dann Herrn Dr. Grajer und Herrn Dr. Michailov für AMGEN, dann Frau Dr. Peper und Herrn Dr. Volmer für Aegerion, dann für die DGAF Herrn Professor Dr. März, dann für die DGFF Herrn Professor Dr. Klör und Herrn Professor Dr. Grützmaker und sodann als Einzelsachverständige von der Lipidambulanz Münster Frau Dr. Otte und Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen von der Lipidambulanz der hiesigen Charité. Seien Sie alle herzlich willkommen!

Im Stellungnahmeverfahren ist von Sanofi zum einen vorgetragen worden, dass man die Dokumentationsfrist von zwölf Monaten für medizinisch nicht begründet hält, drei Monate seien adäquat. Die Größe der versorgungsrelevanten Population wird als nicht realistisch angesehen, und man lehnt die Anbindung an die LDL-Apherese ab. AMGEN trägt auch vor, zwölf Monate seien medizinisch nicht begründet; es soll hier über eine Spanne diskutiert werden. Aegerion sagt, für bestimmte Fälle, die im Einzelnen dargestellt werden, sollte auch für Lomitapid eine Regelung in Anlage III erfolgen. Die Fachgesellschaften sagen, dass bei Patientengruppen mit schwerer therapierefraktärer LDL ein Vorenthalten dieser wirksamen Therapie bis zum Eintreten einer Progression oder eines Ereignisses nicht vertretbar sei. Auch sei die Dokumentation einer Progression auch für LDL-Apheresen nicht vorgesehen. Ferner sagt man, dass eine teure und belastende LDL-Apherese für diese Patientengruppe zugelassen sei, nicht jedoch eine Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor. Dann sollen in die Gruppe der Ärzte, die verordnen dürfen, die Fachärzte für Innere Medizin aufgenommen werden.

Die DGAF führt aus, dass Einschränkungen nur vorläufig erfolgen könnten, bis die Endpunktstudie ODYSSEY Outcomes vorliege. Dies gelte insbesondere für die Frage, ob nur Patienten infrage kämen, bei denen bereits eine progrediente vaskuläre Erkrankung vorliegt. Auch bei der heterozygoten familiären könnten schwerste Hypercholesterinämien auftreten. Bei LDL-C unter maximal verträglicher konventioneller Therapie größer als 160 Milligramm pro Deziliter vor einer LDL-Apherese – so wird hier vorgetragen – sollte zunächst ein PCSK9-Inhibitor eingesetzt werden. Eine Dokumentation von zwölf Monaten ist bei Vorschreiten der KHK nicht zu rechtfertigen, dies sollte in der LDL-Apherese-Richtlinie ebenfalls angepasst werden. Dann sollten Internisten, Neurologen und Angiologen verordnen können, und Folgeverordnungen sollten sogar vom Hausarzt ausgestellt werden.

Dann die Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen: Dokumentationsfrist drei Monate, Progredienz vaskulärer Erkrankungen sollte keine Bedingung für die Indikationsstellung der LDL-Apherese sein. Auch für den Stellenwert der Lipidsenkung bei Herzinsuffizienz existiere keine therapeutische Evidenz, wird hier vorgetragen, und dann eben auch Verordnungsmöglichkeit für Neurologen und Angiologen und Diagnostik und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen bei qualifizierten Ärzten.

Das ist im Wesentlichen das, was vorgetragen worden ist, und darüber wollen wir uns jetzt in Form eines munteren Dialogs unterhalten. Wir führen wieder ein Wortprotokoll; das kennen Sie ja. Zunächst einmal werde ich dem in Rede stehenden pharmazeutischen Unternehmer, also Sanofi, die Möglichkeit geben, seine Position vorzutragen. – Herr Professor Paar, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank. Sie haben es schon gesagt, Herr Professor Hecken, wenige Tage, nachdem unsere Stellungnahme abgegeben war, haben Sie zu einem sehr ähnlichen PCSK9-Antikörper einen Beschluss gefasst. Ich denke, da sind doch einige Dinge, zu denen wir Stellung genommen haben, relativiert worden. Daher kann ich mich kurzfassen. Ich gehe davon aus – Sie haben das auch schon zitiert –, dass wir im Rahmen dieser Anhörung sicherlich noch einmal über die Notwendigkeit des zwölfmonatigen Therapieversagens reden werden. Ich bin da auch noch auf die Kommentare der klinischen Kollegen gespannt; aber auch das ist bereits relativiert worden, jedenfalls nach dem, was ich aus dem Beschluss herausgelesen habe, weil da jetzt das Wort „grundsätzlich“ steht. Das schließt explizit nicht aus, wenn ich das richtig verstanden habe, dass in bestimmten Indikationen ein weniger langes Therapieversagen reicht.

Einige Worte noch zum Thema Fachärzte für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie: Sie haben in dem Beschluss, den Sie für Evolocumab gefasst haben, Facharztgruppen benannt; da ist auch teilweise den Stellungnahmen gefolgt worden. Als ich das gelesen habe – ich weiß nicht, ob ich das falsch interpretiert habe –, habe ich ein wenig den Eindruck gehabt, dass Sie sich an der Muster- und Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer orientiert hatten; so las sich das jedenfalls, weil die Facharztbezeichnungen ziemlich vergleichbar waren. Ich halte es für wichtig, auch hier noch zu sagen, dass die eigentlich rechtsverbindlichen Weiterbildungsordnungen die der Landesärztekammern sind. Diese sollten eigentlich in dem Beschluss dann auch genannt werden; nicht, dass irgendjemand eine etwas andere Bezeichnung hat, weil er bei einer Landesärztekammer ausgebildet worden ist.

Das Zweite, worauf wir in diesem Zusammenhang hinweisen möchten, ist die sehr umfangreiche Weiterbildung zum Diabetologen DDG. Diese Weiterbildung richtet sich an Fachärzte für Innere Medizin und Fachärzte für Allgemeinmedizin. Voraussetzung zum Führen dieser Bezeichnung sind der Nachweis von zwei Jahren Weiterbildung, zwei Wochen Hospitation, 80-Stunden-Kurs. Die Kolleginnen und Kollegen, die diese Bezeichnung „Diabetologe DDG“ bzw. „Diabetologin DDG“ erworben haben, dürfen im Rahmen strukturierter Behandlungsprogramme Leistungen erbringen und abrechnen, und dazu gehört auch ganz klar die Diagnostik von Lipidstoffwechselerkrankungen. Weil man damit sicherlich davon ausgehen kann, dass diese Kollegen im Bereich Lipidstoffwechsel trainiert worden sind, würden wir vorschlagen, dass auch die Diabetologen DDG und die, wie ich schon gesagt habe, nach den jeweiligen Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern in der Diabetologie weitergebildeten Kolleginnen und Kollegen eine Therapie mit Alirocumab einleiten dürfen.

Jetzt ganz kurz abschließend zum zweiten Punkt, der Abschätzung der Größe der versorgungsrelevanten Population: Der G-BA hat sich im Gegensatz zum NICE – das kann man inzwischen auch nachlesen – dafür entschieden, weder in der Primär- noch in der Sekundärprävention strikte LDL-C-Grenzen zur Definition dieser versorgungsrelevanten Population heranzuziehen; das kann man sehr gut nachvollziehen. Wir haben das hier in den Anhörungen mehrmals diskutiert. Aber das hat naturgemäß zur Folge, dass man immer an einen sehr subjektiven Punkt kommen wird: die subjektive Einschätzung des Arztes, wann die Durchführung der LDL-Apherese gegeben ist. Der G-BA vertritt vollkommen zu Recht die Auffassung, dass bei mehr Patienten die Indikation zur Durchführung dieser LDL-Apherese besteht, als bei denen, die bereits an der Apherese sind. Wir haben mehrmals hier Zahlen vorgetragen bzw. vorgelegt, haben mehrere Analysen mit IMS mit sehr starken Einschlusskriterien, zwölf Monate Therapiedauer hohe Compliance-Rate durchgeführt; da sind 1 300 Arztpraxen involviert gewesen.

Zusammenfassend nochmals die Kernbefunde: Von den 96 000 Patienten, die diese harten Einschlusskriterien erfüllen, was die Güte der LDL-Einstellung betrifft, sind nur 16 000 Patienten im Zielbereich, 80 000 überschreiten den Zielbereich, und 41 000 sind über 100 Milligramm pro Deziliter und knapp 13 000 Patienten über 130 Milligramm pro Deziliter. Völlig klar, bei einem Großteil der allermeisten Patienten, die in der Nähe von 70 sind, besteht keine Indikation zur Apherese; darüber brauchen wir nicht zu reden. Aber in jedem Fall besteht doch bei einer großen fünfstelligen Zahl aus unserer Sicht weiterhin diese Indikation.

Die beiden pUs, die hier nebeneinander sitzen, haben ihre Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband begonnen. Da wird man sicherlich auch über die Patientenzahlen Gespräche führen. Man wird sich jetzt, nachdem Sie den Beschluss für Evolocumab so gefasst haben, der Zahl nähern müssen, wie viele Patienten eine gesicherte familiäre heterozygote Hypercholesterinämie haben, und zwar unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastungen; denn die sollen ja eben auch im Rahmen dieses Verordnungsausschlusses oder des Ausschlusses vom Ausschluss behandelt werden dürfen. Auch hier werden wir uns in den nächsten Wochen um eine Abschätzung dieser Population, die noch zusätzlich zu der erstgenannten kommt, also Patienten mit einer nicht ausreichenden Wirkung der Sekundärprävention, bemühen. Wie man jetzt an diese Zahl herankommt, das wird auch eine Herausforderung sein. Man geht davon aus, dass die Häufigkeit dieser genetischen Erkrankung 1: 250 in der Bevölkerung ist. Die meisten Patienten werden leider nicht diagnostiziert, die allermeisten werden leider nicht behandelt. Diese Relation 1: 250 ist derzeit im internationalen Schrifttum sehr im Fluss, viele sagen, es seien Relationen von 1: 300 bis 1: 500. Dazu können vielleicht die klinischen Experten auch noch Stellung nehmen. Also sich hinterher dieser Zahl zu nähern und sie für eine Preisverhandlung operationalisierbar zu machen, wird sicherlich noch eine Herausforderung sein. Wir haben jetzt auch wieder zusammen mit IMS usw. begonnen; aber ich bin da nicht sehr optimistisch, dass wir uns abschließend genau einer präzisen Zahl nähern können. – Das sind die Diskussionspunkte, die wir für heute sehen, und damit möchte ich dieses Statement auch beenden; vielen Dank für die Möglichkeit dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Paar. – Fragen? – Keine. Dann tragen die klinischen Experten vielleicht einmal ihre Sichtweise vor. Also dass wir – das sage ich jetzt einmal ungeschützt – hier wahrscheinlich uns am Ende in der Beschlussfassung unbeschadet dessen, was jetzt möglicherweise an neuen Erkenntnissen kommt,

wenn jetzt nichts passieren würde, in die Richtung bewegen würden, die eben auch AMGEN betroffen hat, das ist ganz klar. Deshalb sollten wir wirklich über die Punkte sprechen – das haben Sie vernünftigerweise getan, Herr Professor Paar –, die jetzt nach dem bekannten Beschluss im Raume stehen. Dass wir eher von höheren vierstelligen Zahlen als von höheren fünfstelligen ausgehen, ist auch kein Geheimnis. Aber es waren jetzt auch mehrere Punkte, die Herr Paar in Richtung der klinischen Experten adressiert hatte, die wir sicherlich noch vertiefen könnten.

Zu den Berufsbezeichnungen und Weiterbildungsordnungen gucken wir uns noch an, was am Ende verbindlich ist. Ich bin irgendwann mit einem Lipidologen hier durch die Gegend gelaufen und wollte ihm irgendetwas verkaufen – ich weiß nicht, wer mir das aufgeschrieben hatte; ich glaube, es war einer von denen, die dahinten sitzen –, da bin ich gefragt worden, was denn ein Lipidologe sei, und dann bin ich auch ein bisschen in dem Gewirr der Berufsbezeichnungen untergegangen. Aber darüber wollen wir uns jetzt gar nicht unterhalten, was die anerkannten Berufsbezeichnungen sind. Die erste Frage ist: Kann man das so weit ziehen, dass man sagt, man geht herunter auf jeden Diabetologen oder auch nur in die Behandlung von mit Diabetes erfahrenen Ärzten. Das halte ich für außerordentlich problematisch. Zweite Frage: Wie kann man jetzt Prävalenzen einschätzen, 1: 250, 1: 300, 1: 400 bei den familiär Prädisponierten? Das wären Themen, die für uns jetzt noch von Interesse wären, dass man sie einfach noch einmal reflektiert; im Übrigen brauchen wir die Diskussionen, die ja tausendmal geführt worden sind, sicherlich nicht zu wiederholen. Wer möchte denn jetzt anfangen? – Herr Professor März, bitte.

**Herr Prof. Dr. März (DGAF):** Zur Frage der Prävalenz der familiären Hypercholesterinämien darf ich über eine Auswertung aus einer Studie der Primärversorgung berichten, die wir in Deutschland an etwa 4 000 Patienten durchgeführt haben, die allesamt in Allgemeinpraxen gekommen sind. Wir haben uns anhand etablierter klinischer Kriterien einmal angeschaut, wie hoch die Prävalenz der familiären Hypercholesterinämie ist. Um genau zu sein: Wir haben die niederländischen Kriterien zugrunde gelegt und kommen für Deutschland auf eine Prävalenz von 1: 300. Das ist also recht genau das, was man aus Dänemark und den angrenzenden Niederlanden kennt. Es hat mich selbst überrascht, dass wir so genau bei den Punktschätzungen aus anderen Ländern herauskommen. Ich halte also diese Angabe für durchaus valide, und ich glaube, man kann derzeit davon ausgehen, dass es in Deutschland zur Prävalenz der familiären Hypercholesterinämie nichts Publiziertes gibt; wir haben es zur Publikation eingereicht, sodass man es irgendwann auch wird nachlesen können. Zurzeit kann ich einfach nur auf die unveröffentlichte Auswertung hinweisen.

Zweites Thema, zu behandelnde Patientenpopulation: Ich kann eigentlich nur bestätigen, was Herr Paar in Bezug auf die Hochstrisikopatienten in der Sekundärprävention gesagt hat. Es gibt alte Auswertungen zur potenziellen Indikation für LDL-Apherese. Da kommt man immer auf Zahlen zwischen 40 000 und 60 000 Kandidaten, auf die die Indikationskriterien zutreffen. Woran es liegt, dass sie nicht alle an der Apherese sind, warum man sie nicht erwischt und warum sie alle nicht ordentlich behandelt werden, brauchen wir hier nicht zu diskutieren; das ist ein anderes Thema. Aber potenziell sind es zwischen 40 000 und 60 000.

Ich darf auch noch auf eine andere Auswertung verweisen, die wir der Stellungnahme im Hauptverfahren zu Evolocumab beigefügt haben. Da haben wir Folgendes gemacht: Wir haben ein koronarangiographiertes Kollektiv hergenommen, uns die Frage gestellt, wie viele dieser Patienten mit stabiler KHK mindestens zwei Komorbiditäten haben, und haben simu-

liert unter ausgeschöpfter konventioneller Therapie LDL-C größer 130. Warum größer 130? Weil ich gesagt habe, wenn der Zielwert 70 ist und wir einen sehr starken Cholesterinsenker zur Verfügung haben, dann wird man sicherlich nicht jeden mit 100 oder mit 90 mit PCSK9-Inhibitoren behandeln, sondern man wird eine gewisse Distanz zum Zielwert fordern, um mit der Therapie einzusteigen, also koronare Herzkrankheit plus zwei Komorbiditäten plus unter konventioneller Therapie LDL größer 130. Da kommt man recht genau auf 1 Prozent aller Koronarpatienten in Deutschland. Das würde bedeuten, wenn man von einer Prävalenzrate insgesamt von 6 Millionen ausgeht, dass etwa 60 000 Patienten behandlungsfähig wären. An dieser Stelle ist auch wieder auffällig, dass die Schätzungen von Herrn Paar, der mit ganz anderen Datenquellen gearbeitet hat, mit IMS – wir haben keinen Zugang zu IMS-Daten, sondern nur zu unseren Forschungsdatenbanken –, sehr ähnlich sind. Insofern glaube ich schon, dass es realistisch ist, zwischen 40 000 und 60 000 Patienten anzunehmen.

Bei all diesen Auswertungen muss man natürlich einschränkend sagen, dass wir hier mit Niedrigprävalenzen arbeiten; 1 Prozent statistisch passend ist immer schwierig. Die Konfidenzintervalle der Schätzung sind naturgemäß breit. Es ist schwer, ganz genaue Punktschätzungen anzugeben, wenn Sie so seltene Konstellationen haben. Aber noch einmal betonen möchte ich, dass eigentlich alle Daten irgendwo in eine Richtung konvergieren. Deshalb bin ich auch selbst recht sicher, dass wir mit meiner Schätzung richtig liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor März. – Frau Professor Steinhagen-Thiessen, bitte.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Lipidambulanz Charité):** Ich habe zwei verschiedene Aspekte. Zum einen möchte ich hier darüber berichten, dass ich gehört habe, dass ab 1. Juli die Ziffer 03210 wegfällt. Das ist eine Ziffer, mit der man genetische Untersuchungen sozusagen auf den Weg bringen kann, aber sie sind außerhalb des Budgets für die Ärzte, weil das natürlich relativ teuer ist. Wie die zukünftigen Regelungen aussehen werden, das wissen wir noch nicht genau. Aber wenn wir einen jüngeren Patienten haben, der einen genetischen Defekt hat, und wir ihn durch seine Blutkriterien und dies und das und jenes nicht als so wahrscheinlich sichern können, oder er keine Eltern mehr hat, was ja auch nicht ganz selten ist, dann stehen wir dort ziemlich auf dem Schlauch. Ich denke auch, es wird nicht so sein, dass die niedergelassenen Ärzte diese Untersuchungen übernehmen, selbst wenn sie im Preis günstiger werden würden. Ich will das hier nur noch einmal annoncieren; wir wissen noch nicht ganz, wie die Regelung aussehen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei Sie wissen, dass ich für Ziffern nicht zuständig bin, auch nicht der G-BA.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Lipidambulanz Charité):** Das weiß ich, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sage das nur der guten Ordnung halber, nicht, um Sie abzuwürgen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Lipidambulanz Charité):** Ja, deshalb sage ich ja „annoncieren“. Wir können nicht auf der einen Seite das fordern und auf der anderen Seite - -

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich sage nur, Frau Professor Steinhagen-Thiessen, adressieren Sie es bitte da, wo es geboten ist; denn eben ist hier auch schon an-

derhalb Stunden etwas adressiert worden, was nicht unbedingt zur Anhörung gehört hat. Irgendwann ist man dann auch des Adressierens überdrüssig.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Lipidambulanz Charité):** Nein, nein, es ist ja gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich halte mich auch zurück.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Lipidambulanz Charité):** Gut. – Die andere Sache ist Folgende: Wir haben einen Großteil Patienten mit Statinunverträglichkeit. In meiner Klientel sind es mehr Leute als Patienten, die zu Risikogruppen gehören. Ich denke, diese Patienten darf man hier auch nicht ganz unter den Tisch fallen lassen, weil es ja nicht gerade sehr wenige sind, wenn wir hier über Prävalenzen reden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Klör.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF/Lipid-Liga):** Ich möchte das Thema der genetischen Belastung noch einmal aufgreifen. Wir haben ja in Deutschland auch Migranten-, Ex-Migrantenpopulationen, zum Beispiel leben hier 2 Millionen Menschen mit türkischer Herkunft. Gerade in dieser Population gibt es ein enormes genetisches Belastungspotenzial, da man weiß, dass es in der Gegend, aus der sie stammen, Ostanatolien, 30 Prozent Konsanguinität gibt, weil Cousin und Cousine heiraten. Es ist ein bekanntes Phänomen, dass in dieser Population Erbkrankheiten inklusive der LVH sehr viel häufiger sind als in der allgemeinen deutschen Bevölkerung. Man muss vielleicht auch in diesen Bevölkerungsteilen einmal besonders nachgucken. Meine persönliche Erfahrung besteht darin, dass dann eigentlich sehr traurige Stories zutage kommen. Das würde das Bild noch etwas mehr in Richtung Genetik verschieben. Wenn das, was Frau Steinhagen gerade erwähnt hat, tatsächlich umgesetzt würde, dann wäre es eine traurige Sache, die uns Kliniker sehr stark belastet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Klör. – Ich gucke jetzt einmal, was wir noch erörtern müssten. Gibt es noch Fragen von den Bänken hier? – Keine. Gibt es aus Ihrer Sicht noch etwas, möchte noch jemand? – Ja, bitte schön, Herr Grützmacher.

**Herr Prof. Dr. Grützmacher (DGFF/Lipid-Liga):** Der Text der Verordnungseinschränkung zum Evolocumab, an dem sich Alirocumab auch orientieren wird, ist an einem Punkt missdeutig, und zwar in dem Absatz, in dem es heißt, dass nur Patienten infrage kommen, deren LDL nicht ausreichend gesenkt werden kann; das ist klar. Die nächste Conditio ist, dass nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung infrage kommen. Bis dahin ist auch Konsens und Alltag für Apherese. Nur der Einschub, der dann folgt, „sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse“, trägt eigentlich zur Entscheidungsfindung nicht richtig bei und ist verwirrend. Der allerletzte Teil, „sowie Patienten mit gesicherter familiärer Erkrankung unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos“ ist auch wieder klar. Aber dieser mittlere Teil hilft uns im klinischen Alltag eigentlich gar nicht, eine scharfe Entscheidung zu fällen; denn klar ist eines: Wenn ich eine KHK habe und mein Cholesterin nicht einstellbar ist, dann habe ich die Chance, entweder mit Apherese oder mit PCSK9 und in Zukunft eben erst einmal mit PCSK9 eine Therapie zu bekommen. Aber es ist nicht indikationsverbessernd, wenn ich auch noch andere Risikofaktoren einbinde, die damit überhaupt nichts zu tun haben. Ich glaube, es ist aus der guten Absicht geschehen, die Klientel zu einer Risikoklientel zu machen. Aber dieser mittlere Absatz gehört heraus. Die Tatsache, dass sie Diabetiker sind, wenn sie die KHK und ein LDL-Problem haben, das sie nicht knacken kön-

nen, reicht; dann müssen sie nicht auch noch nierenkrank sein. Mein Vorschlag ist also, diesen mittleren Passus ersatzlos herauszunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Frau Otte.

**Frau Dr. Otte (Lipidambulanz UK Münster):** Ich möchte nur wissen, ob das „sowie“ nicht eigentlich als „beziehungsweise“ gemeint ist; dann verstehe ich auch diese Passage, die gerade von Herrn Grützmacher angesprochen worden ist. Könnten Sie etwas dazu sagen, wie das gemeint ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin nicht dazu da, hier unsere Beschlüsse zu erläutern. Aber ich habe das „sowie“ in den Beratungen so verstanden, dass es Add-on-Kriterien waren, nicht beziehungsweise, also so, wie es Herr Grützmacher formuliert hat: eine zusätzliche Anforderung, um den Kreis der Patienten, die hier für eine entsprechende Anwendung in Betracht kommen, auf eine Gruppe der Hochrisikopatienten zu beschränken. Deshalb hat man gesagt, kardiovaskulär plus noch irgendetwas anderes. Aber, wie gesagt, das ist meine Sichtweise hinsichtlich der Tragenden Gründe; dazu hat es auch Erläuterungen gegeben. Aber so habe ich die Diskussion hier verfolgt. Insofern hat Herr Grützmacher das schon richtig ausgelegt. – Herr Klör.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF/Lipid-Liga):** Wenn man das jetzt so nimmt, wie Sie es sagen, dann würde das ja bedeuten, dass ein Patient mit schon vorhandener kardiovaskulärer Erkrankung zusätzlich Diabetiker sein muss und zusätzlich noch eine Familienanamnese haben muss; ansonsten ist das ein Indikationsausschluss für die Therapie. Ist das so gemeint? Das ist eine Frage. „Sowie“ ist eine Konjunktion im Deutschen, „sowie“ heißt „und“.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF/Lipid-Liga):** Ist das gemeint, oder ist das nicht so gemeint?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sage es jetzt noch einmal: Ich bin nicht bereit und willens, hier mit Ihnen Sprachforschung zu betreiben und irgendwelchen Kommunikationsmodellen, bezogen auf einen anderen Beschluss, zu frönen. Aber aus dem Umstand heraus, dass hinter dem „sowie“ auch noch in einem Klammerzusatz beispielhaft weitere mögliche Indikationen aufgeführt sind, die eben dieses „Sowie“-Kriterium, nämlich dieses Add-on-Kriterium, zu erfüllen vermögen, ist eigentlich nicht nur der sprachliche, sondern auch der gewollte Sinn dieser Regelung, dass es hier eine weitere Add-on-Indikation geben kann, für mich hinreichend klar beschrieben. So ist es auch gemeint. So würden wir es auch vor dem Bundessozialgericht vortragen. Wir sprechen jetzt über Evolocumab und über die Auslegung eines Beschlusses, und ich habe jetzt zweimal gesagt, wie ich diesen Beschluss auslege. Das ist auch unsere Sichtweise, und vor diesem Hintergrund sage ich, dass wir heute bei Alirocumab sind. Das spielt eine Rolle, weil das wahrscheinlich eins zu eins übertragen wird. Das ist die Sicht der Dinge, und Herr Professor Grützmacher hat dies angeregt, und insofern haben wir diese Anregung mit den von ihm genannten Gründen auch zu Protokoll genommen, eben über diese Einschränkungen noch einmal nachzudenken. Das haben wir selbstverständlich aufgenommen, das werden wir auch tun. Der dahinterstehende Gedanke war genau so, wie Sie es beschrieben haben: Wir wollten uns eben auch auf eine Hochrisikoklientel beschränken. Die Sinnhaftigkeit haben Sie jetzt noch einmal infrage gestellt, und deshalb werden wir das eben aufnehmen. Wenn wir jetzt bei Alirocumab dazu kämen, das eben entsprechend zu ändern, damit Herr Grajer tiefenentspannt sein kann, dann würde das

selbstverständlich auch bei Evolocumab abgebildet. Ich sage aber ausdrücklich „wenn“. – Herr Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Ich habe eigentlich nur eine Frage zu dem Ganzen. Ich schließe jetzt aus der Diskussion, dass die Einschränkung in der jetzigen Situation, also wenn kein Zusatznutzen und keine Langzeitdaten positiver Art vorliegen, auf eine Hochrisikoklientel im Grundsatz auch von allen Fachgesellschaften geteilt wird und im Speziellen bis auf diese eine Anmerkung, die wir jetzt noch zu diskutieren hatten, auch die Formulierung, wie sie dann letztlich Eingang in Evolocumab gefunden hat. Das heißt, wir haben da also quasi Ihren Konsens getroffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden. Dieser Einschub ist kritisch, und dann natürlich, was sich dahinter verbirgt, also die Prävalenzen; das ist ganz klar, aber das ist ja die übliche Klippschule, über die wir diskutieren müssen. Dann die Streitfrage: Wer darf verordnen? Aber im Prinzip Evolocumab in der letzten Variante bis auf diesen Einschub hier, das war ja auch das, was Herr Paar adressiert hat: Was verbirgt sich an Zahlen dahinter? Das ist der entscheidende Punkt. So habe ich es verstanden. Arztgruppen gucken wir uns noch einmal an, wobei es uns wirklich nicht darum geht, die Verordnungszahlen klein zu halten, sondern weil wir sagen, wir brauchen dann a) eine doch sehr intensive Grunddiagnostik und wollen b) auch die Patienten in wirklich angeleiteter und fachkundiger Behandlung haben, indem bewusst eine Engführung vorgenommen wird, einfach deshalb, um zu verhindern, dass das am Ende ausfasert. Wir haben ja sehr oft eine Differenzierung vorgenommen, wo wir sagen, Einleitung der Therapie muss vom Spezialisten erfolgen, Weiterführung der Therapie kann dann von anderen ausgeführt werden; das erschien uns hier ausdrücklich ein bisschen kritisch. Wir werden uns aber auf alle Fälle noch einmal die Nummer angucken, die Herr Paar gesagt hat, damit wir mit den Landesärztekammern in Deckungsgleichheit kommen, und dann schauen wir uns die einzelnen Arztgruppen noch einmal an. – Weitere Anmerkungen? Keine? – Herr Paar, bitte schön, Schlusswort!

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Ich habe jetzt kein spezielles Schlusswort. Vielen Dank für die Anhörung. Ich denke, das war heute erwartungsgemäß etwas kürzer, weil vieles schon besprochen worden ist. Ich sage vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir bedanken uns auch, und dann werden wir auf der Basis dessen, was wir jetzt gehört haben, zu entscheiden haben. Danke, dass Sie hier waren, vor allen Dingen danke ich Ihnen, dass Sie solange gewartet haben; aber vorher haben wir uns mit Lichtallergien aller Art beschäftigt und mit Betroffenen geredet.

Schluss der Anhörung: 16.20 Uhr