Gemeinsamer
Bundesausschuss

Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung für Studienteilnehmer

Abschlussbericht

Beratungsverfahren gemäß
§ 135 Abs. 1 SGB V

Unterausschuss „Methodenbewertung“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:
Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Tel.: 02241 9388-0

Inhaltsverzeichnis

1 Rechtsgrundlagen 1

2 Eckpunkte der Entscheidung 2

2.1 Einleitung 2

2.2 Einzelheiten der Ausnahmeregelung 2

3 Verfahrensablauf 3

4 Beschluss des G-BA vom 16. Juli 2009 4

5 Anhang 5

5.1 Beschluss des G-BA vom 19. Juni 2008 zur Aufnahme der Lp(a)-Apherese in die vertragsärztliche Versorgung, [BAnz Nr. 138 (S. 3321)vom 11.09.2008] 5

5.2 Erklärung des G-BA zur Evaluation der Apheresebehandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung 6

5.3 Studienkonzept zur ELAILa Studie (Charité Berlin) 7

5.4 Addendum zum Studienkonzept 13

5.5 Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin des G-BA zum vorgelegten Studienkonzept vom 19. Januar 2009 17

5.6 Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin des G-BA zum vorgelegten Studienkonzept vom 18. März 2009 21

5.7 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V 26

5.8 Prüfung des BMG gemäß § 94 SGB V 31

1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden darf.

Der G-BA hat mit Beschluss am 19. Juni 2008 die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung [Lp(a)-Apherese] in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen, da es Hinweise darauf gab, dass mit der Lp(a)-Apherese eine Versorgungslücke geschlossen werden kann.

Der G-BA machte in einer zusätzlichen Erklärung zu diesem Beschluss deutlich, dass trotz des jahrelangen Einsatzes der Lp(a)-Apherese keine Studien vorliegen, aus denen ein eindeutiger Beleg im Hinblick auf einen patientenrelevanten Nutzen dieser Behandlungsmethode hätte abgeleitet werden können.

Um diese nach Auffassung des G-BA unakzeptable Situation zu beenden, forderte er in seiner vorgenannten Erklärung die Leistungserbringer in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften auf, ein überzeugendes Konzept für eine prospektive kontrollierte Studie dem G-BA vorzulegen und mit ihm abzustimmen.

Mit Schreiben vom 15. Dezember 2008 wurde von einer Studiengruppe der Charité, Berlin, ein Konzept zur Evaluation des Nutzens der Lp(a)-Apherese vorgelegt [Studientitel: Randomized controlled trial of **e**fficacy and safety of **l**ipid **a**pheresis for the prevention of cardiovascular events **i**n patients with progressive cardiovascular diasease, **l**ipoprotein(**a**) concentrations ≥60 mg/dl and low density lipoprotein cholesterol concentrations <130 mg/dl on maximally tolerated lipid-lowering therapy (The ELAILa trial)]. Die Studiengruppe plant den Beginn der ELAILa Studie zum 1. September 2009.

In einem Gespräch von Vertretern des Unterausschusses Methodenbewertung (UA MB) mit der Studiengruppe Anfang März 2009 und mittels eines Schreibens des Unparteiischen Mitglieds des G-BA, Herrn Dr. Deisler von Ende April 2009 wurden die in der Erklärung des G-BA geforderten Abstimmungsprozesse vollzogen und methodische Anforderungen erörtert.

Der G-BA stellt fest, dass die Studiengruppe seiner Forderung nach Vorlage eines überzeugenden Konzeptes für eine prospektiv kontrolliert angelegte Studie fristgerecht nachgekommen ist. Er begrüßt das Studienkonzept nachdrücklich und betrachtet es als Bestätigung für die Bereitschaft der Studiengruppe zur Verbesserung der wissenschaftlichen Erkenntnislage beizutragen.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V wurde bei den Beratungen berücksichtigt.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Einleitung

Der vorgenannte Beschluss des G-BA zur Einführung der Lp(a)-Apherese vom 19. Juni 2008 sieht vor, dass fachkundige Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen, an denen Ärzte des MDK beratend teilnehmen, die individuellen Indikationsstellungen zu prüfen haben. Bei der Beratung jedes Einzelfalls hat die jeweilige Kommission der leistungspflichtigen Krankenkasse Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Über das Beratungsergebnis hat die Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung die leistungspflichtige Krankenkasse zu unterrichten, die ihrerseits den Versicherten entsprechend informieren soll.

Somit überprüfen derzeit bis zu 17 unterschiedliche Kommissionen die jeweiligen Anträge zur Lp(a)-Apherese. Um ein bundesweit einheitliches, auf die Studienerfordernisse abgestimmtes und methodisch einwandfreies Vorgehen beim Einschluss der Patienten in die Studie zu gewährleisten, hat der G-BA durch die Aufnahme von § 9 in Anlage I Nr. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) eine Ausnahmeregelung für Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung zur Teilnahme an Studien eröffnet.

2.2 Einzelheiten der Ausnahmeregelung

Mit § 9 Abs. 1 wird sichergestellt, dass für Patienten, die bereit sind, an der ELAILa-Studie oder einer im Design vergleichbaren Studie teilzunehmen, die gleichen leistungsrechtlichen Voraussetzungen gelten, wie für Patienten, die keine Studienteilnahme wünschen.

In § 9 Abs. 2 und 3 wird festgelegt, dass bei Vorliegen der geforderten Voraussetzungen eine Studieneinschlusskommission über den Einschluss des jeweiligen Patienten in die Studie entscheidet und damit die Prüfungstätigkeit der beratenden Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen ersetzt. Der G-BA geht davon aus, dass die Studieneinschlusskommission die potenziellen Studienteilnehmer sachlich korrekt und neutral über die zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen aufklärt. Ein entsprechender Kontrollmechanismus besteht im Rahmen der die Studie genehmigende Ethikkommission.

Nach Ansicht des G-BA braucht für Studienteilnehmer die jährliche Berichtspflicht, wie sie in § 5 Abs. 2 vorgesehen ist, nicht auf die Einschlusskommission übertragen werden, da die fraglichen Informationen aus dem Bericht zur Rekrutierungsphase der Studie entnommen werden können. Darüber hinaus wurde der Studiengruppe der Charité bereits mitgeteilt, dass der G-BA es sehr begrüßen würde, wenn nach einer Laufzeit der Studie von einem Jahr über die Anzahl der Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, über die bis dahin in den RCT aufgenommenen Patienten und die Häufigkeit der eingetretenen Ereignisse sowie über die darauf aufbauende weitere Studienplanung berichtet würde; es wurde weiterhin der Wunsch nach einer jährlichen Berichterstattung zum weiteren Verlauf der Studie zum Ausdruck gebracht.

Damit eine bundesweit einheitliche Patientenrekrutierung möglich ist, wird für Studienteilnehmer § 5 Abs. 4 außer Kraft gesetzt. Die Genehmigungspflicht der Lp(a)-Apherese im Einzelfall durch die Krankenkasse gemäß § 6 behält dagegen unverändert ihre Gültigkeit.

Die Befristung der Genehmigung der Lp(a)-Apherese auf ein Jahr gemäß § 7 Abs. 1 wird für Studienzwecke aufgehoben, um eine unbehinderte Fortsetzung der Studien zu gewährleisten. § 7 Abs. 2 gilt nur für die Apheresebehandlung der rheumatoiden Arthritis und kann daher für die vorgenannten Studien zur Evaluation der Lp(a)-Apherese entfallen.

Entgegen der Regelung in § 8 Abs. 1 Satz 1 soll die Auswahl des Verfahrens zur Lp(a)-Apherese nach Ansicht des G-BA der jeweiligen Studiengruppe überlassen bleiben, um den Studiengruppen die Möglichkeit zu geben, die Gerätehersteller in die Finanzierung der Studie einbinden zu können. § 8 Abs. 1 S. 2 und Abs. 2 können entfallen, da sie sich nicht auf die Lp(a)-Apherese beziehen.

3 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
G-BA	19.06.2008	Beschlussfassung zur Aufnahme der Lp(a)-Apherese in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung und Abgabe einer Erklärung zur Evaluation der Lp(a)-Apherese
	15.12.2008	Konzept zur Evaluation des Nutzens der Lp(a)-Apherese einer Studiengruppe unter Leitung von Frau Prof. Steinhagen-Thiessen und Prof. Berthold, Charité, Berlin
UA MB	05.02.2009	Beratungen zum vorgelegten Konzept und Einsetzung einer Ad-hoc Arbeitsgruppe zur Abstimmung des vorgelegten Studienkonzepts
Ad-hoc-AG	02.03.2009	Austausch über die kritischen Aspekte im Studiendesign und Erstellung einer Ergebnisniederschrift als richtigstellendes und konkretisierendes Addendum zum vorgelegten Studienkonzept
UA MB	02.04.2009	Abschließende Beratung des Studienkonzepts und der Inhalte eines Schreibens an die Studiengruppe, u. a. zur Übermittlung von gewünschten Berichtspflichten und methodischen Anforderungen
UA MB	07.05.2009	Beratung des Beschlussentwurfs zur Ausnahmeregelung für Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung zur Teilnahme an Studien, Delegation der Festlegung der Inhalte der Tragenden Gründe auf die Sprecher der Bänke, Beschluss zur Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 SGB V (Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für die Bundesärztekammer)
G-BA	16.07.2009	Beschlussfassung zur Aufnahme einer Ausnahmeregelung für Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung zur Teilnahme an Studien in die MVV-RL
	12.08.2009	Nichtbeanstandung des Bundesministeriums für Gesundheit
	29.08.2009	In Kraft Treten

4 Beschluss des G-BA vom 16. Juli 2009

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung für Studienteilnehmer

Vom 16. Juli 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2009 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006, S. 1523), zuletzt geändert am 19. Juni 2008 / 1. Dezember 2008 (BAnz 2008, S. 3017 / S. 4731) wie folgt zu ändern:

I. In Nr. 1 wird hinter § 8 folgende Ergänzung eingefügt:

„§ 9 Ausnahmeregelung für Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung zur Teilnahme an Studien

„Patienten, bei denen die Voraussetzungen zur Apherese gemäß § 3 Nr. 3.1, 3. Spiegelstrich und § 4 gegeben sind und die bereit sind an der ELAILa-Studie – Charité Berlin – oder einer im Design vergleichbaren Studie teilzunehmen, können auch im Rahmen solcher Studien mittels Apherese zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung behandelt werden.

Über den Einschluss in die Studie entscheidet bei Vorliegen der Voraussetzungen nach Absatz 1 eine Studieneinschlusskommission. Für die Behandlung innerhalb dieser Studie finden § 5 Absätze 1, 2 und 4 sowie §§ 7 und 8 keine Anwendung.

§ 5 Abs. 3 gilt mit der Maßgabe, dass die Studieneinschlusskommission an die Stelle der beratenden Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung tritt.

Die Studieneinschlusskommission teilt das Fortbestehen der Indikation zur Apherese in jährlichen Abständen der zuständigen Krankenkasse mit.“

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

Die tragenden Gründe werden auf der Internetseite des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

5 Anhang

5.1 Beschluss des G-BA vom 19. Juni 2008 zur Aufnahme der Lp(a)-Apherese in die vertragsärztliche Versorgung, [BAnz Nr. 138 (S. 3321)vom 11.09.2008]

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

[1710 A]

Vom 19. Juni 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2008 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 13. März 2008 (BAnz. S. 1950), in Nummer 1 wie folgt zu ändern:

I.

In § 3 Satz 1 wird nach den Wörtern „werden kann“ ein Komma gesetzt und nach einem Absatz der folgende dritte Spiegelstrich angefügt:

„– mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).“

II.

Am Ende von § 5 Abs. 1 Satz 1 wird folgender Absatz eingefügt:

„Die beratenden Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen übermitteln jedes Jahr im ersten Quartal die folgenden Daten des Vorjahres über die Kassenärztliche Bundesvereinigung an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA):

– Anzahl der Erst- und Folgeanträge pro Indikation,

– Anzahl der abgelehnten und der angenommenen Anträge pro Indikation.“

Der bisherige Satz 2 wird Absatz 3 und der bisherige Absatz 2 wird Absatz 4.

III.

Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe werden auf der Internetseite des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

5.2 Erklärung des G-BA zur Evaluation der Apheresebehandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung

Erklärung des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Evaluation der Apheresebehandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung

Vom 19. Juni 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2008 die nachstehende Erklärung zur Evaluation der Apheresebehandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung beschlossen:

Zur Behandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung mittels Apherese ist grundsätzlich Erkenntnismaterial möglichst hoher Evidenz zu fordern, um eine sichere Beurteilung in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte und die Abschätzung potenzieller Schäden zu ermöglichen. Im Idealfall leisten dies randomisierte kontrollierte Studien, die grundsätzlich auch angesichts relativ niedriger Fallzahlen durchgeführt werden könnten. Solche Studien liegen derzeit jedoch nicht vor. Dass trotz jahrelangen Einsatzes der Methode bis heute auch keine kontrollierten Kohortenstudien und keine gut dokumentierten Fallserien vorliegen, ist nach Auffassung des G-BA unverständlich und nicht akzeptabel.

Zur Verbesserung der Evidenzlage werden die Leistungserbringer deshalb aufgefordert, in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften innerhalb von 6 Monaten zumindest ein überzeugendes Konzept für eine prospektive kontrollierte Studie und eine möglichst komplette Erfassung aller Behandlungsfälle dem G-BA vorzulegen und mit ihm abzustimmen. Diese Studie ist spätestens ein Jahr nach der Beschlussfassung umzusetzen. Falls dies nicht innerhalb der genannten Frist erfolgt, behält sich der G-BA vor, selbst einen Beschluss mit verpflichtenden Dokumentationsvorgaben zu fassen.

Die Ergebnisse der Evaluation sollen dem G-BA zwei Jahre nach Beginn der Registrierung vorgelegt werden. Der G-BA wird auf dieser Basis seinen Beschluss zur beschränkten Einführung der Lp(a)-Apherese überprüfen.

Siegburg, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

5.3 Studienkonzept zur ELAILa Studie (Charité Berlin)

CHARITÉ

CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13344 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herrn Dr. jur. Rainer Hess
Vorsitzender
Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Ärztlicher Leiter Centrum 13
Prof. Dr. G. Baumann

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum, Ernährungsmedizin und Diätetik, Forschungsgruppe Geriatrie

Direktor: Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen

Unser Zeichen:
Tel. 030 450-553167
Fax 030 4594-1938
heiner.berthold@charite.de

Datum 15.12.2008

Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung:
Beschluss des G-BA gem. § 91 Abs. 5 SGB V vom 19.06.2008 zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung;
hier: Konzept einer randomisierten kontrollierten Studie

Sehr geehrter Herr Dr. Hess,

die Leistungserbringer wurden vom G-BA in seiner Erklärung vom 19.06.2008 aufgefordert, in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften innerhalb von 6 Monaten ein überzeugendes Konzept einer prospektiven kontrollierten Studie zur Verbesserung der Evidenzlage vorzulegen. Diesem Auftrag kommen wir heute nach.

Anlässlich eines von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung am 15.10.2008 in Berlin durchgeführten Fachgespräches[1] sind einige der Anforderungen an die Evaluation der Lp(a)-Apherese mit Fachvertretern präzisiert worden, eine Planungsgruppe ist gegründet worden und die Linksunterzeichnende ist als Sprecherin für die prospektive Studie benannt worden.

Nach intensivem Meinungsaustausch auf der Sitzung der Planungsgruppe am 05.12.2008 in Berlin hat diese ein Studienkonzept verabschiedet. Am selben Tage fand ein Austausch mit Vertretern der Industrie statt, in welchem über Finanzierungsmöglichkeiten der Studie beraten wurde. Über beide Gespräche möchten wir Sie heute in den Grundzügen informieren.

1. Randomisierte kontrollierte Studie

Es besteht die einhellige Meinung in der Planungsgruppe, dass unter Würdigung der gegenwärtigen Beleglage eine prospektive *randomisierte* Studie die Frage beantworten kann, ob Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung von einer Apheresetherapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte profitieren.

Der Patient ist darüber aufzuklären, dass die Therapie zwar eine zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähige Leistung darstellt, es aber letztendlich keinen statistisch belastbaren *Beweis* dafür gibt, dass sie einer maximalen konservativen Therapie überlegen ist. Die Überlegenheit ist jedoch anhand der Ihnen bekannten Daten stark anzunehmen. Es besteht Konsens, dass eine randomisierte kontrollierte Studie ethisch vertretbar ist, wenn der Verlauf jedes teilnehmenden Patienten engmaschig überwacht wird. Dem Patienten wird daher die Teilnahme an

[1] siehe Sitzungsprotokoll Dr. von Pritzbuer/Dr. Rheinberger vom 22.10.2008, versandt am 29.10.2008

einem RCT (randomized controlled trial) angeboten. Stimmt er einer Teilnahme zu, wird er randomisiert (1:1-Randomisierung).

1.1. Behandlungsgruppe

Die Apheresеverfahren aller Hersteller können angewendet werden, solange diese zugelassen und erstattungsfähig sind. Es werden standardmäßig wöchentliche Apheresen vorgeschrieben (wünschenswert 48 Apheresen pro Jahr, Minimum 40). Die Lp(a)-Elimination muss in >80% der Sitzungen >60% erreichen (andernfalls Systemwechsel).

1.2. Kontrollgruppe

Eine Sham- oder Pseudo-Apherese verbietet sich aus ethischen Gründen, Kosten- und Zeitgründen. Die Patienten der Kontrollgruppe erhalten die maximale risikominimierende Therapie, einschließlich maximal lipidsenkender Therapie. Die Anforderungen an diese Therapie entsprechen den Anforderungen, die für die Indikationsstellung zur Apherese ohnehin gestellt werden. Die Therapie-Modalitäten werden im Studienprotokoll genau definiert und während der Studie engmaschig überwacht.

1.3. Bildung eines Einschlusskommitees

Es besteht einhellige Meinung in der Planungsgruppe, dass eine der Randomisierung *nachgelagerte* Entscheidung über die Teilnahme am Apheresеprogramm durch eine KV-Kommission oder einen Kostenträger wissenschaftlich nicht akzeptabel ist. Ein randomisierter Patient muss der entsprechenden Therapiegruppe zugeführt werden. Es wird daher vorgeschlagen, ein Einschlusskommitee zu bilden, dem neben Vertretern der Planungsgruppe auch ein von den KVen benannter Vertreter angehört. Auf diese Weise wird zum einen Konsens über die Indikationsstellung zur Apherese erzielt, so dass nach erfolgter Randomisierung keine gegenteilige Entscheidung über die Therapie mehr möglich ist. Zum anderen würde durch dieses Komitee auch eine bundesweit einheitliche Auslegung und Anwendung der (im Studienprotokoll detailliert vorgegebenen) Einschlusskriterien erreicht und damit in Zukunft eine nachhaltige Qualitätsverbesserung der Versorgung erzielt.

1.4. Verfahren bei Ablehnung der Randomisierung durch den Patienten

Sollte ein Patient nach Indikationsstellung die Teilnahme am RCT ablehnen, kann er seine Zustimmung zur Teilnahme an der **Beobachtungsgruppe** geben. Dabei besteht grundsätzlich die Möglichkeit der Teilnahme am normalen Apheresеprogramm (im Rahmen der GKV Erstattung) als auch die Weiterbehandlung ohne Apherese (beispielsweise bei Ablehnung der Apherese durch den Patienten wegen der damit verbundenen zeitlichen Belastung).

In beiden Fällen wird angestrebt, ihn nach den für das RCT beschriebenen standardisierten Therapie-Modalitäten zu behandeln und die Daten entsprechend zu dokumentieren. Dadurch wird eine Erweiterung der Datenbasis möglich, die vor allem dann hilfreich sein wird, wenn sich Rekrutierungsprobleme im RCT zeigen.

Sollte er auch seine Teilnahme an der Beobachtungsgruppe ablehnen, fällt er ganz aus der Hybrid-Studie heraus (wird aber im Register dokumentiert).

Der Ablauf ist im Flussdiagramm (Anlage 1) nochmals dargestellt.

1.5. Einschlusskriterien

1. Lp(a) ≥ 60 mg/dl
2. LDL-Cholesterin < 130 mg/dl unter maximal tolerierter lipidsenkender Therapie
3. Progrediente kardiovaskuläre Erkrankung. Progress wird definiert als ein auf dem Boden einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung auftretender nichttödlicher Herzinfarkt, interventionelle therapeutische Maßnahme (PTCA, Stenting), koronare Bypass-Chirurgie, nichttödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen akuten Koronarsyndroms. Nach eingehender Diskussion wurde entschieden, dass auch eine signifikante Zunahme der Intima-Media-Dicke der A. carotis als Progress zu werten ist.

1.6. Ausschlusskriterien

Hauptausschlusskriterium ist eine frühere oder aktuelle Teilnahme am Apherese programm.

1.7. Endpunkte, Bildung eines Endpunktkomitees

1. Folgende Endpunkte werden als relevant angesehen:
   a. Primärer Outcome-Parameter ist ein Composite-Endpunkt aus nichttödlichem Herzinfarkt, interventioneller therapeutischer Maßnahme (PTCA, Stenting), koronarer Bypass-Chirurgie, nichttödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen akutem Koronarsyndrom und Tod kardiovaskulärer Ursache.
   b. Sekundäre Outcome-Parameter sind die genannten Parameter individuell betrachtet sowie Tod jeglicher Ursache.
   c. Tertiäre Endpunkte umfassen noch zu spezifizierende weitere Untersuchungen (z. B. Intima-Media-Dicke, biochemische Parameter, unerwünschte Wirkungen, Lebensqualität etc.)
2. Es wurde die Einrichtung eines Endpunktkomitees beschlossen, um optimale Qualitätsstandards zu gewährleisten. Der/die Vorsitzende des Endpunktskomitees soll ein Kardiologe sein, der *nicht* Co-Investigator ist.

1.8. Statistische Analyse und Fallzahlabschätzung

Statistik: Die Zeit bis zu einem ersten Event innerhalb der Studie wird bestimmt. Im RCT kommen Cox-proportional-hazard-Modelle zur Anwendung, um die Eventraten und deren 95%-Konfidenzintervalle der beiden Studienarme zu estimieren und zu vergleichen. Zweiseitige Tests werden mit einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Eine Absenkung der Eventrate durch die Apherese von ≥ 30% (z. B. nach 4 Jahren) wird als klinisch relevant angesehen. Verschiedene Subgruppenanalysen werden präspezifiziert werden.

In der Beobachtungsstudie kommen deskriptive statistische Methoden zur Anwendung.

Fallzahlabschätzung: Die Fallzahlabschätzung für das RCT gestaltet sich schwierig. Die Eventhäufigkeit ohne Apherese könnte ca. 1 Event pro Patientenjahr betragen. Die Wirksamkeit der Intervention könnte bis zu 80% Absenkung der Eventraten betragen. Für das Studienprotokoll werden verschiedene Szenarien modelliert, die eine Fallzahlabschätzung erlauben. Eine Studiendurchführung mit ca. 100 Patienten je Behandlungsarm ist denkbar.

Endauswertung: Eine Intention-to-treat-Analyse und eine Per-Protokoll-Analyse werden gleichberechtigt angestrebt, weil eine hohe Rate an Überwechslern von der Kontrollgruppe in die Aphereseguppe zu erwarten ist.

Studiendauer: Angesichts der Tatsache, dass die Studie nicht verblindet ist, kann zu jedem Zeitpunkt eine Interimsanalyse durchgeführt werden. Diese erlaubt eine Beendigung der Studie, wenn das vorgegebene Signifikanzniveau erreicht worden ist und gewährleistet dadurch höchstes ethisches Niveau der Studie. Die Gesamtstudiendauer wird jedoch aufgrund der Intention-to-treat-Analyse bestimmt.

Für den einzelnen Patienten des RCT ist die Studie mit dem Erreichen des primären Endpunkts beendet. Er wechselt jedoch danach bis zum Ende der Gesamtlaufzeit der Studie in die Beobachtungsstudie über (außer beim Erreichen des Endpunkts Tod), damit weitere Daten, z. B. zur Häufigkeit von Ereignissen, gewonnen werden können (siehe Flussdiagramm).

Die Gesamtlaufzeit der Studie ist schwer abzuschätzen. Sie hängt im Wesentlichen von der Rekrutierungsrate ab. Eine Laufzeit von 4 Jahren ist vorstellbar.

1.9. Zentrallabor

Die Bestimmung der erreichten Absenkung des Lp(a) durch die Apherese ist wesentlich für die Interpretation der Daten. Sie kann zwischen den einzelnen Verfahren, zwischen einzelnen Patienten, aber auch intraindividuell um zeitlichen Verlauf unterschiedlich sein. Da es eine Vielzahl verschiedener Bestimmungsmethoden gibt, die miteinander häufig nicht vergleichbar sind, wird die Einrichtung eines zentralen Einsendelabors für die Analysen des Lp(a) vorgeschlagen.

Bei jeder Apherese wird vor und nach Ende des Verfahrens die Konzentration des Lp(a) bestimmt. Die gemessenen Lp(a)-Werte über die gesamte Laufzeit der Studie werden als Covariate modelliert.

2. Ressourcenbedarf und Vorschlag zur Finanzierung

2.1. Ressourcenbedarf

Für die Organisation und Koordination der Studie durch die Lipidambulanz der Charité wird eine wissenschaftliche Mitarbeiterstelle (Ärztin/Arzt) für ca. 4 Jahre benötigt. Der Mitarbeiter wird jeweils für ein Jahr eingestellt bzw. verlängert, so dass bei eventuell kürzerer Laufzeit der Studie keine weiteren Personalkosten anfallen.

Es fallen auf Seite des koordinierenden Zentrums anteilige Raummiete und Infrastrukturkosten an, ferner Post- und Telekommunikationsgebühren, Verbrauchsmaterial und Reisekosten (z. B. für Monitorbesuche).

Ferner entstehen Kosten für das Zentrallabor, Honorar für Dokumentationsaufwand in den Zentren sowie Kosten für eine Patientenversicherung.

Wir gehen davon aus, dass die Therapiekosten für beide Gruppen (Apherese, Medikation etc.), wie am 15.10.2008 besprochen, durch die gesetzliche Krankenversicherung (oder ggf. PKV) übernommen werden.

2.2. Finanzierung

Die Studie wird als sog. Investigator-initiated trial durchgeführt. Zur Finanzierung wird ein Konsortium aus allen beteiligten Geräte-Herstellern gebildet. Die Hersteller wurden von der Planungsgruppe am 05.12.2008 über die Grundzüge der geplanten Studie informiert. Sie wurden ferner über den Finanzbedarf und das Finanzierungskonzept informiert.

Das Finanzierungskonzept sieht einen Sockelbetrag zur Anschubfinanzierung und einen dynamischen Folgebeitrag vor.

Sockelbetrag: Ein Sockelbetrag in Höhe von ca. 150.000 Euro wird zum Anschub der Studie benötigt (1 Jahresgehalt für den wiss. Mitarbeiter, Gebühren Ethikkommission, Drucken der Case-report forms, Study site initiation etc.).

Folgebetrag: Benötigt werden ca. 120.000 Euro laufende Folgekosten pro Jahr. Diese werden vierteljährlich nach dem prozentualen Anteil der *tatsächlich* durchgeführten Apheresen auf den jeweiligen Hersteller umgelegt.

Noch nicht berücksichtigt in diesen Berechnungen sind die Kosten für das Zentrallabor, die Honorare für den Dokumentationsaufwand sowie eine mögliche Patientenversicherung.

3. Zeitlicher Rahmen

Ein baldmöglichstes Treffen von Vertretern der Planungsgruppe mit Vertretern des G-BA wäre wünschenswert, um die Abstimmung des Studienprotokolls voranzubringen. Parallel werden weitere Details des Studienprotokolls in der Planungsgruppe beraten, so dass von einem finalisierten Entwurf bis Ende Februar 2009 auszugehen ist.

Die Planungsgruppe wird weitere Gespräche mit der Geräte-Industrie und anderen Parteien zur Finanzierung führen. In Frage kommen hier z. B. Krankenkassen und Ministerien. Auf dem Apherese-Seminar am 05.12.2008 wurde auch über die Möglichkeit berichtet, dass sich der G-BA an der Finanzierung beteiligt.

Es wird angestrebt, das Studienprotokoll und die Finanzierung bis Juni/Juli 2009 fertigzustellen und dann den Antrag zur Beratung bei der Ethikkommission einzureichen. Gleichzeitig wird die Stelle des wissenschaftlichen Mitarbeiters ausgeschrieben. Ein Studienbeginn nach der Sommerpause wird angestrebt.

Wir würden uns freuen, wenn dieses Studienkonzept Ihre Zustimmung findet und sehen Ihrer geschätzten Antwort entgegen. Gerne stellen wir Ihnen das Studienkonzept in einem Gespräch vor.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich zur Verfügung.

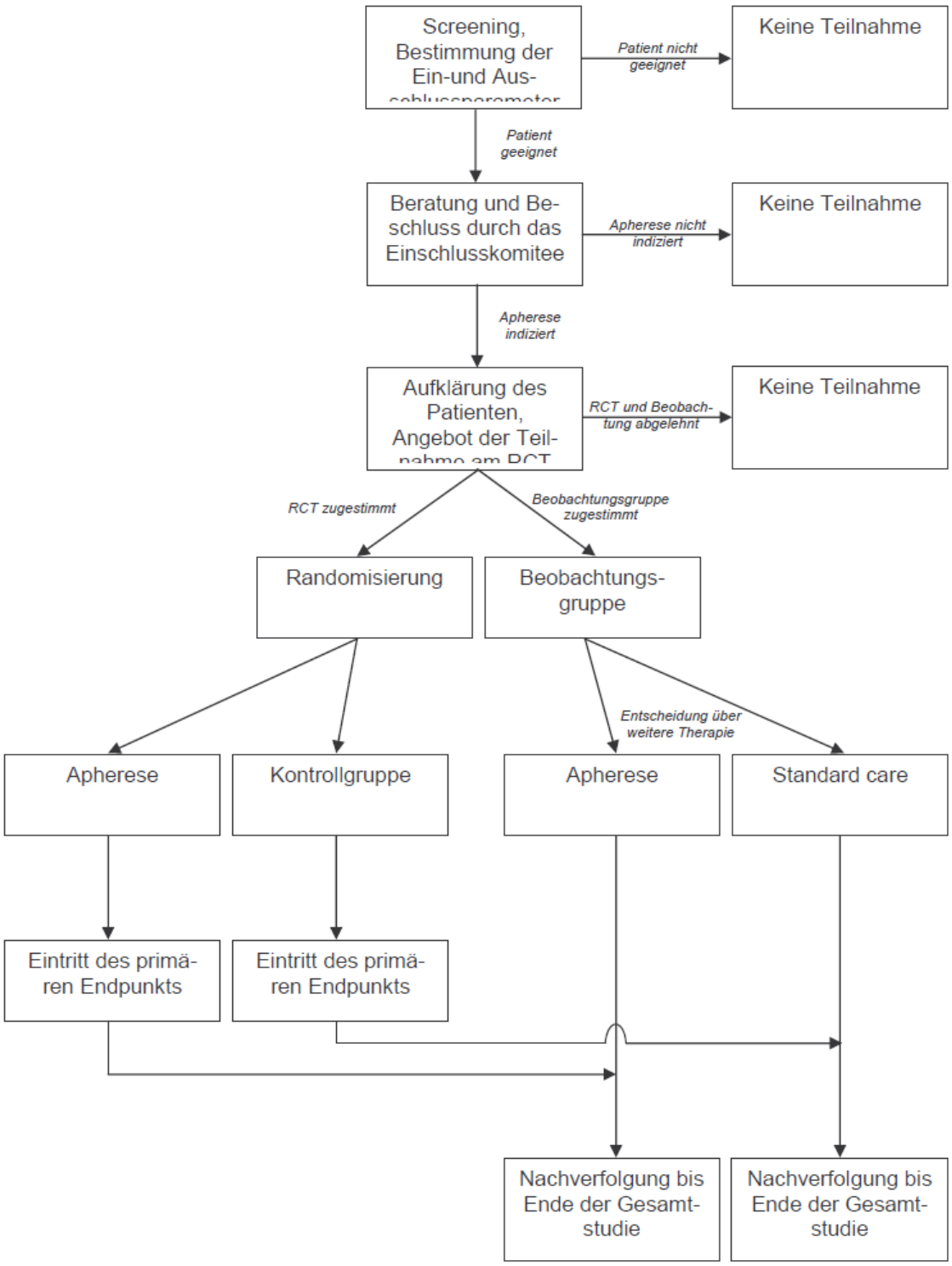
Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen
Sprecherin der Planungsgruppe

Prof. Dr. med. H. Berthold
Studienkoordinator

Anlage 1

Flussdiagramm



5.4 Addendum zum Studienkonzept

Auszug Ergebnisniederschrift

Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur Abstimmung des Studienkonzepts zur Evaluation der Lp(a)-Apherese

Gemeinsamer Bundesausschuss

Sitzung am 2. März 2009

(…)

Zu folgenden Inhalten wird Konsens erzielt

- Population
  - Die Progredienz der Intima-Media-Dicke (oder auch die von anderen bildgebenden Verfahren) ist kein Einschlusskriterium für sich allein genommen. Nur in Zusammenhang mit gleichzeitig vorliegender klinisch dokumentierter kardiovaskulärer Progredienz kann die Progredienz festgestellt und damit als Einschlusskriterium gewertet werden.
  - Die Progredienzkriterien sollen vor Studienbeginn klar und eindeutig definiert werden.
- Randomisierung, Intervention, Kontrolle
  - Standardisierte Aufklärungsgespräche müssen wertneutral und uniform durchgeführt werden (Entwicklung einer SOP).
  - Die Randomisierung wird als ethisch vertretbar angesehen, da die Unsicherheit zum Nutzen der Lp(a)-Apherese ausreichend hoch ist.
  - Nach Eintritt des primären Endpunkts ist prinzipiell ein Wechsel in beide Arme der Beobachtungsgruppe möglich (Anpassung des Flussdiagramms).
  - Jenseits von Apherese- bzw. Kontrollverfahren muss Gleichbehandlung in beiden Gruppen gegeben sein.
- Outcomes
  - Nebenwirkungen und Lebensqualität sollen erfasst werden.
  - Der Erfassung des geschilderten Composite Endpoints als primären Endpunkt wird unter der Voraussetzung zugestimmt, dass alle (sekundären) Endpunkte, die davon erfasst sind, auch einzeln ausgewertet werden.
  - Es gilt der Endpunkt, der zuerst eintritt (z. B.: Herzinfarkt bei nachfolgendem Stenting).
  - Bei interventionellen Verfahren gelten nur revaskularisierende, nicht jedoch rein diagnostische Maßnahmen als Endpunkt (eine Gefahr, dass in den Gruppen unterschiedlich behandelt wird, wird nicht gesehen).
  - Die Einzelereignisse des Composite Endpoints können alle als patientenrelevant angesehen werden, obwohl ihnen eine unterschiedliche Wertigkeit zugeordnet werden kann (z. B. interventionelle therapeutische Maßnahme vs. Tod kardiovaskulärer Ursache).

Auszug Ergebnisniederschrift

Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur Abstimmung des Studienkonzepts zur Evaluation der Lp(a)-Apherese

Gemeinsamer Bundesausschuss

Sitzung am 2. März 2009

- Angesichts der Schwierigkeit Patienten in ausreichender Anzahl in die Studie einschließen zu können, wird die Time-to-event Analyse im RCT als zwar problematisches, jedoch akzeptables Vorgehen eingeschätzt.
- Es soll dokumentiert werden, welche Apheresetechniken in der Studie zur Anwendung kamen und welche Technik zu welchen Ergebnissen geführt hat.

Zu folgenden Aspekten fand ein Informationsaustausch statt

- Einschlusskommittee
  - Die Einrichtung eines zentralen Einschlusskommittees wird grundsätzlich begrüßt; es ist dabei zu prüfen, ob hierfür ein Anpassungsbeschluss des G-BA erforderlich ist (als Voraussetzung wird ein akzeptables Studienkonzept gefordert). Die Beteiligung eines Experten der Vertragsärzte sowie eines des MDK/S am zentralen Einschlusskommittee wird vorgeschlagen.
- Statistik / Fallzahlplanung
  - Von Seiten des G-BA wird eine Fallzahlplanung als unabdingbar empfohlen (zur besseren Planung wäre eine Pilotstudie hilfreich; letztere würde eine starke zeitliche Verzögerung bis zur Durchführung des RCTs mit sich bringen und wird im allgemeinen zeitlichen Rahmen als nicht zielführend betrachtet).
  - Es wird zu einem adaptiven Studiendesign geraten.
  - Der Studienkoordinator hält eine konkrete Fallzahlplanung für nicht durchführbar, da aus der Literatur keine abschließenden Schätzungen der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen ableitbar sind und verweist hierzu wird auf eine aktuelle Publikation (s. Jäger BR et al. Longitudinal cohort study on the effectivness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. Cardiovascular Medicine 2009. (6): 229-239), die jedoch methodisch problematisch ist. Er präsentiert eine Fallzahlabschätzung (s. Anlage) für unterschiedliche Risiken in der Kontrollgruppe. Es besteht Konsens, bei der Fallzahlabschätzung als klinisch relevanten Effekt der Intervention eine relative Risikoreduktion von ≥ 30% anzustreben.
  - Die Vertreter des G-BA nehmen zur Kenntnis, dass zur Dauer der Studie keine belastbare Aussage gemacht werden kann.
  - Die Vertreter von GKV und KBV weisen darauf hin, dass Maßnahmen ergriffen werden sollen, um die Studie bei zu langer Laufzeit abbrechen zu können.

Auszug Ergebnisniederschrift

Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur Abstimmung des Studienkonzepts zur Evaluation der Lp(a)-Apherese

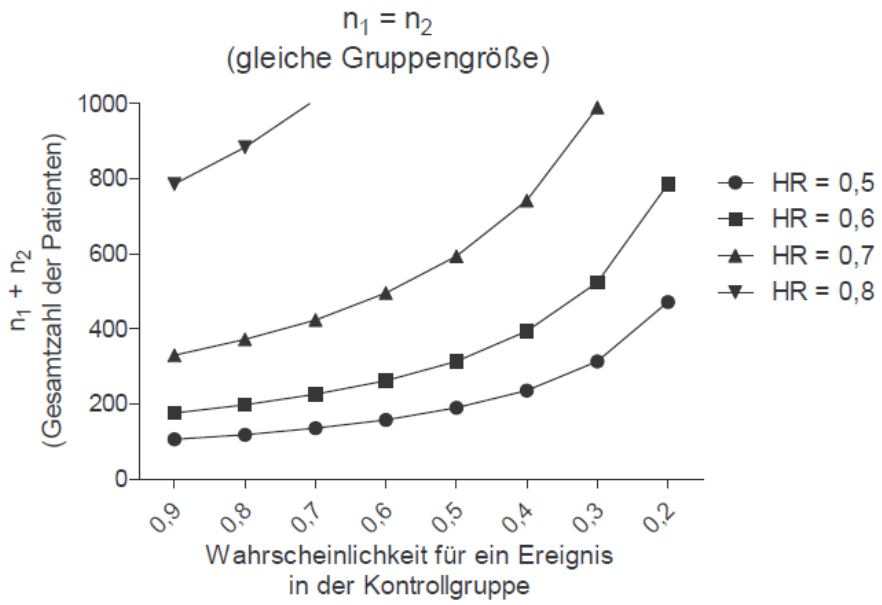
Gemeinsamer Bundesausschuss

Sitzung am 2. März 2009

- Der Studienleiter weist darauf hin, dass Maßnahmen ergriffen werden müssen, um die Finanzierung der Studie auch bei langer Laufzeit abzusichern.
- Vor tagesaktuellen Auswertungen wird wg. der Gefahren des damit verbundenden multiplen Testens gewarnt.

- Teilnehmende Zentren
  - Es sollen (zu Beginn) nur einige wenige Zentren an der Studie beteiligt werden, um eine hochqualifizierte Betreuung der Patienten und damit eine hohe Studienqualität gewährleisten zu können.
- Es besteht Unsicherheit, ob für die Studie ausreichend Patienten rekrutiert werden können und die Sorge, dass möglicherweise zu viele Patienten vorzeitig in den Kontrollarm der Beobachtungsstudie wechseln.
- Von der Studiengruppe wird eine Teilfinanzierung durch den G-BA gewünscht.
- Bezüglich der Finanzierung von Studien durch den G-BA stehen innerhalb des G-BA intensive Beratungen an, so dass die vorgenannte Frage der Teilfinanzierung z. Zt. nicht beantwortet werden kann. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Anwendung der Apherese auch in Studien durch die GKV vergütet wird.
- Die in der Evaluationserklärung erwünschte Registerbildung liegt nicht in den Händen der Studienplanungsgruppe. Derzeit sind dem G-BA hierzu keine Aktivitäten bekannt.
- Trotz aller Unsicherheit scheint es unter den diskutierten Voraussetzungen lohnend zu sein, einen RCT aufzulegen.

(…)



*Signifikanzniveau 0,05, Power 80%

5.5 Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin des G-BA zum vorgelegten Studienkonzept vom 19. Januar 2009

Konzept einer randomisiert kontrollierten Studie zur Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung vom 19.06.2008 die Aufnahme der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in Anlage I (anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung verabschiedet. Ergänzend zum Beschluss wurde eine Erklärung zur Evaluation der Apheresebehandlung beschlossen. Darin wurden die Leistungserbringer in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften aufgefordert, dem G-BA innerhalb von 6 Monaten ein Konzept für eine prospektive kontrollierte Studie und eine möglichst komplette Erfassung aller Behandlungsfälle vorzulegen (Erklärung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Evaluation der Apheresebehandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung vom 19.06.2008). Im Rahmen eines von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung initiierten Fachgespräches am 15.10.2008 in Berlin wurden Anforderungen einer Evaluation diskutiert. Eine Planungsgruppe der Fachvertreter wurde gegründet, die den G-BA im Dezember 2008 schriftlich über ein geplantes Studienkonzept informierte. Die Abteilung Fachberatung Medizin wurde von der AG Lp(a) Apherese um eine Stellungnahme zu diesem Studienkonzept gebeten (Auftrag vom 17.12.2008).

Die nachfolgenden Ausführungen sind als Erläuterungen des Studienkonzeptes zu verstehen und dienen der Information der Mitglieder der zuständigen Gremien des G-BA. Es handelt sich nicht um eine inhaltliche oder methodische Prüfung des Studienkonzeptes. Dies ist auf Basis der vorgelegten Studienskizze nicht möglich.

Erläuterung des Studienkonzeptes

Geplant ist zum einen eine **prospektive randomisierte kontrollierte Studie (RCT)** in der die Wirksamkeit der Apheresebehandlung von Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung im Vergleich zur maximal risikominimierenden Therapie (einschließlich

lipidsenkender Therapie) bezogen auf die Veränderung patientenrelevanter Endpunkte untersucht werden soll.

Population: Patienten mit einer Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl, einem LDL-Cholesterin unter 130 mg/dl bei maximal tolerierter lipidsenkender Therapie und progredienter kardiovaskulärer Erkrankung.

- Zur genauen Definition der Progredienz finden sich in der Studienskizze keine detailierten Angaben. Es fehlen Angaben über den Zeitraum, in dem eine Progredienz festgestellt wird. Zum anderen erfolgt die Definition u.a. über Parameter wie den Einsatz interventioneller Maßnahmen (Stents, PTCA) oder über eine signifikante Zunahme der Intima-Media-Dicke der A. carotis. Die Intimadicke ist jedoch kein patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Progredienz der KHK. Gemäß der EMEA Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorder, 29 July 2004, findet sich unter Ziffer 2.3, dass obgleich Organschäden und insbesondere Blutgefäße vermutlich und plausibel mit Mortalität und Morbidität assoziiert sind, der prognostische Wert in Hinblick auf Morbidität und Mortalität noch nachgewiesen werden müsse, dies gelte insbesondere für die Änderung der Intimadicke (IMT) und Plaque-Stabilität. Weiter wird ausgeführt, dass zurzeit der Effekt eines Arzneimittels (oder einer Kombination) auf die arteriosklerotische Krankheitslast an einer bestimmten Lokalisation nicht als valides Surrogat der kardiovaskulären Morbidität oder Mortalität gewertet werden kann.

Intervention: Prüfintervention ist eine wöchentliche Behandlung mit einem Apherese-verfahren aller in Deutschland zugelassenen und erstattungsfähigen Hersteller. Die Details der Behandlung sollten jedoch im Hinblick auf spätere post hoc Analysen genauestens dokumentiert werden, auch um ggf. gerätespezifische unerwünschte Wirkungen erfassen zu können.

Kontrolle: Vergleichsintervention ist die maximale risikominimierende Therapie, einschließlich lipidsenkender Therapie, wobei die genauen Therapiemodalitäten noch im Studienprotokoll festzulegen sind.

Outcome (Ergebnisse): Der primäre Endpunkt des RCT ist ein Composite Endpunkt (verschiedener kardiovaskuläre Ereignisse).
Die Zusammensetzung des in der geplanten Studie verwendeten Composite Endpunkt ist als äußerst kritisch einzuschätzen. Neben Ereignissen wie nichttödlicher

Herzinfarkt oder nichttödlicher Schlaganfall werden u.a. auch interventionelle Maßnahmen wie Stents und PTCA als Einzelkomponenten erfasst. Es bestehen erhebliche Zweifel an der Validität des geplanten Composite Endpunktes.

- In einer Publikation von Montori et al. 2005 werden Interpretation und Validität von Composite Endpunkten in klinischen Studien diskutiert. Danach ist die Validität von Composite Endpunkt abhängig von der Bedeutung für den Patienten, der Häufigkeit sowie der Größe des Effektes der Einzelkomponenten. Bei der Interpretation von Composite Endpunkten sind folgende Fragen zu berücksichtigen:
    - Haben alle Einzelkomponenten die gleiche Bedeutung für den Patienten?
    - Ist die Häufigkeit des Auftretens der Einzelkomponenten vergleichbar?
    - Ist die relative Risikoreduktion bei den Einzelkomponenten jeweils vergleichbar?
- Folgt man diesen Fragen, so kann bei dem hier gewählten Endpunkt nicht von einer Gleichwertigkeit der Bedeutung, der Häufigkeit und der relativen Risikoreduktion einer Einzelkomponente „interventionelle Maßnahmen" gegenüber anderen Einzelkomponenten wie „nichttödlicher Schlaganfall" oder „nichttödlicher Herzinfarkt" ausgegangen werden.

Weiterhin sind interventionelle Maßnahmen zugleich ein Parameter, um die Progredienz der Erkrankung festzustellen. Die Sicherung der Diagnose induziert somit den Einsatz interventioneller Maßnahmen, welche dann zugleich als Endpunkt erhoben werden. Zusammenfassend kann diese Tatsache zu erheblichen Verzerrungen des Ergebnisses führen.

Statistische Analyse: Eine Fallzahlplanung erfolgte bislang nicht, diese sei nach Angaben der Planungsgruppe äußerst schwierig. Vorstellbar seien 100 Patienten pro Behandlungsarm. Um einen vorhandenen Unterschied mit ausreichender statistischer Power nachzuweisen, ist eine adäquate Fallzahlplanung jedoch Voraussetzung. Es wird eine Absenkung der Eventhäufigkeiten um 80% (Zeitraum unklar) durch Apheresebehandlung angestrebt, wobei bereits eine Reduzierung um 30% (nach 4 Jahren) als klinisch relevant betrachtet wird. Ausgangspunkt einer Fallzahlschätzung könnte daher ein geplanter Unterschied von -30% in der Eventhäufigkeit (nach 4 Jahren) zwischen den Gruppen sein.

Im Rahmen einer weiteren **nicht vergleichende Kohortenstudie** sollen der klinische Verlauf unter Apheresebehandlung bei Patienten, die die Teilnahme am RCT ablehnen beobachtet werden. Um eine möglichst vollständige Erfassung aller Patienten zu

gewährleisten, ist weiterhin geplant alle anderen Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung, die mit einer Apherese behandelt werden, im Rahmen eines Registers zu erfassen. Detaillierte Angaben zu diesem Register fehlen im Studienkonzept, so dass hierzu keine Aussagen möglich sind.

Fazit

Bei dem vorliegenden Schreiben der Planungsgruppe handelt es sich um ein erstes Konzept zur Evaluation der Apheresebehandlung.
Das Konzept einer randomisierten kontrollierten Studie sowie die Erfassung der anderen Patienten in Registern sind als positiv anzusehen. Kritisch ist jedoch die Definition der Einschlusskriterien und die Zusammensetzung des Composite Endpunkts als primären Outcomeparameter. Ein erheblicher Bias kann darüber hinaus durch die Erfassung von interventionellen Maßnahmen als Einschlusskriterium und als Teil des Endpunktes auftreten.

Literatur

European Medicines Agency Evaluation of medicines for Human Use (EMEA). Note For Guidance on Clinical Investigation of medicinal Products in The Treatment of Lipid Disorders. London 2004

Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-González I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, Alonso J, Akl EA, Domingo-Salvany A, Mills E, Wu P, Schünemann HJ, Jaeschke R, Guyatt GH. Validity of composite end points in clinical trials. BMJ. 2005 Mar 12; 330(7491):594-6

5.6 Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin des G-BA zum vorgelegten Studienkonzept vom 18. März 2009

Weitere Anmerkungen zum Studienkonzept der Charite Berlin unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Abstimmungsgesprächs

Sachverhalt

Am 15.12.2008 wurde der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) über ein Konzept einer randomisiert kontrollierten Studie zur Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung durch die entsprechende Planungsgruppe der Charite Berlin informiert.
Die Abteilung Fachberatung Medizin wurde um Unterstützung bei der Beurteilung des Studienkonzeptes gebeten.
Vor dem Hintergrund der bisherigen Datenlage zur Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung sowie der Seltenheit und Schwere der Folgeerkrankungen ist der Ansatz eine randomisiert kontrollierte Studie durchzuführen zu begrüßen. Weiterhin als positiv zu bewerten ist, dass möglichst alle mit Apherese behandelten Patienten erfasst und deren Behandlungsverläufe dokumentiert werden sollen im Rahmen des RCTs, einer Beobachtungsstudie oder eines Registers. Die Fachberatung Medizin ist sich der möglichen Schwierigkeiten insbesondere der Planung (Fallzahlschätzung), Rekrutierung und Durchführung der Studie bewusst.
Die Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 19.01.2009 stellt keine inhaltliche oder methodische Prüfung des Studienkonzeptes dar, sondern dient dazu, auf mögliche Probleme bei der späteren Interpretation der Ergebnisse der Studie hinzuweisen. In diesem Zusammenhang wurden die Definitionen der Einschlusskriterien sowie die Zusammensetzung des Composite Endpunkts als primären Outcomeparameter kritisch hinterfragt. Darüberhinaus wurde auf einen möglichen Bias durch die Erfassung von interventionellen Maßnahmen als Einschlusskriterium und gleichzeitig als Teil des Endpunktes hingewiesen.
In dem Abstimmungsgespräch mit der Studiengruppe am 02.03.2009, an dem Vertreter des GKV-SV, des MDS, der KBV, der DKG und ein Vertreter der Geschäftsstelle teilnahmen, konnten einige offene Fragen geklärt werden, u.a.:

- „Die Progredienz der Intima-Media-Dicke (oder auch die von anderen bildgebenden Verfahren) ist kein Einschlusskriterium für sich. Nur in Zusammenhang mit gleichzeitig vorliegender klinisch dokumentierter kardiovaskulärer Progredienz kann die Progredienz festgestellt und damit als Einschlusskriterium gewertet werden.....

- Nebenwirkungen und Lebensqualität sollen erfasst werden.
- Der Erfassung des geschilderten Composite Endpoints als primären Endpunkt wird unter der Voraussetzung zugestimmt, dass alle (sekundären) Endpunkte, die davon erfasst sind, auch einzeln ausgewertet werden.
- Es gilt der Endpunkt, der zuerst eintritt (z. B.: Herzinfarkt bei nachfolgendem Stenting).
- Bei interventionellen Verfahren gelten nur revaskularisierende, nicht jedoch rein diagnostische Maßnahmen als Endpunkt (eine Gefahr, dass in den Gruppen unterschiedlich behandelt wird, wird nicht gesehen).
- Die im Konzept benannten sekundären Endpunkte können alle als patientenrelevant angesehen werden, obwohl Ihnen eine unterschiedliche Wertigkeit zugeordnet werden kann (interventionelle therapeutische Maßnahme vs. Tod kardiovaskulärer Ursache)."

Weiterhin wurde die Fachberatung Medizin gebeten, „Stellung dazu beziehen, ob mit den erzielten Beratungsergebnissen, die von ihr im Studienkonzept identifizierten kritischen Aspekte ausreichend ausgeräumt sind." (Ergebnisniederschrift vom 02.03.2009).

Stellungnahme

Die Fachberatung Medizin weist nochmals auf mögliche Probleme der Interpretation von Composite Endpunkten insbesondere bei der Berücksichtigung von interventionellen Maßnahmen als Einzelkomponenten von Composite Endpunkten hin.

Composite Endpunkte werden häufig in klinischen Studien bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt, um die statistische Power zu erhöhen und so die notwendigen Fallzahlen zu reduzieren bzw. um multiples Testen zu vermeiden, wenn mehrere Endpunkte relevant sind und kein einzelner „most important" Endpunkt existiert (Bethel et al. 2008, Ferreira-Gonzalez et al. 2007, Freemantle et al. 2003, Lim et al. 2008). Probleme bezüglich der Interpretation von Composite Endpunkten können insbesondere dann entstehen, wenn die Einzelkomponenten unterschiedliche Bedeutung für den Patienten haben, mit unterschiedlichen Ereignisraten und Effektgrößen auftreten sowie unterschiedlich mit der aktiven Behandlung im Zusammenhang stehen (Bethel et al. 2008, Lim et al. 2008, Montori et al. 2005).

- In einer systematischen Übersichtsarbeit von Ferreira-Gonzalez et al. 2007 zeigten sich bei 54% (n=45) der untersuchten „Composite Endpoints" in kardiologischen Studien große bis moderate Unterschiede („gradients") in der Bedeutung und in der Größe des Behandlungseffektes zwischen den Einzelkomponenten. Bei den bedeutensten Einzelkomponenten wie Tod wurden im Vergleich zu weniger bedeutenden Einzelkomponenten wie Hospitalisierung oder koronare Revaskularisierung-Stent/Bypass geringere Ereignishäufigkeiten (3,3-3,7% vs. 12,3%) und geringere Behandlungseffekte (RR 0,92 vs. RR 0,75) beobachtet. Auch in anderen systematischen Übersichtsarbeiten im Bereich kardiovaskulärer Therapie wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt (Bethel et al. 2008, Lim et al. 2008).

Durch die Zusammenfassung von Einzelkomponenten mit unterschiedlichem Zusammenhang zur aktiven Behandlung in einem Composite Endpunkt kann der eigentliche Effekt überdeckt werden (ein vorhandener Effekt wird nicht erkannt) oder zu falschen Schlussfolgerungen führen, wenn Einzelkomponenten eine andere Effektrichtung aufweisen als der Composite Endpunkt (Bethel 2007).

- In einer Übersichtsarbeit von Freemantle et al. 2003 wurden bei 36% (60 Studien) zu verschiedenen Therapiegebieten signifikante Effekte für den primären „Composite Endpoint" aber nicht für die Einzelkomponente Mortalität beobachtet.

Aufgrund dieser Probleme sollten Composite Endpunkte immer im Zusammenhang mit den Einzelkomponenten interpretiert werden. Diese Einzelkomponenten sollten immer als sekundäre Endpunkte erfasst und berichtet werden (Freemantle et al. 2003, Lim et al. 2008). Diese Vorgehensweise ist in der geplanten Studie der Charité auch vorgesehen.

Weiterhin können mögliche Probleme bei der Interpretation der Ergebnisse der geplanten unverblindeten Studie durch die Einbeziehung von interventionellen Maßnahmen in den Composite Endpunkt entstehen. Obwohl es vorgesehen ist nur revaskularisierende interventionelle Maßnahmen im Rahmen des Composite Endpunktes zu erfassen, könnten Probleme entstehen, wenn die Indikationsstellung für eine revaskularisierende Maßnahme auf Grundlage von apparativ-diagnostischen Maßnahmen gestellt wird (d.h. unabhängig von der klinischen Symptomatik) und diese diagnostischen Maßnahmen häufiger in einer der beiden Gruppen durchgeführt werden, zumal die Studie unverblindet durchgeführt werden soll.

Diese Probleme könnten durch eine Spezifizierung der Kriterien, wann eine revaskularisierende Maßnahme als Bestandteil des Composite Endpunktes erfasst wird, reduziert werden. Es wird empfohlen nur solche interventionellen Eingriffe als

Bestandteil des primären Endpunktes zu erfassen, die als Notfallmaßnahmen bzw. aufgrund akuter Verschlechterung der klinischen Symptomatik erfolgen.
Im Abstimmungsgespräch wurde eine konkrete Fallzahlschätzung von der Studiengruppe als nicht durchführbar angesehen. Von Seiten der Fachberatung Medizin wird nochmals auf die Notwendigkeit einer adäquaten Fallzahlplanung hingewiesen als Voraussetzung um einen vorhandenen Unterschied mit ausreichender statistischer Power nachzuweisen.
Weiterhin wurde in dem Abstimmungsgespräch die Möglichkeit von Interimsanalysen diskutiert. Interimsanalysen sind bei der geplanten Studie sinnvoll, um bei nachgewiesenem Effekt bereits frühzeitig die Studie abbrechen zu können. Diese Interimsanalysen sollten jedoch vorab geplant werden, inklusive der eindeutigen Definition von Abbruchkriterien und einer Anpassung des Signifikanzlevels (z.B. nach O`Brien Fleming 1979), um multiples Testen zu vermeiden.

Fazit

Der Ansatz der Studiengruppe eine randomisiert kontrollierte Studie durchzuführen, ist vor dem Hintergrund der bisherigen Datenlage und der möglichen Schwierigkeiten bezüglich der Rekrutierung der Patienten als positiv zu bewerten. Im Rahmen des erfolgten Abstimmungsgespräches am 02.03.2009 konnten einige offene Fragen geklärt werden. Es ist jedoch weiterhin auf mögliche Probleme bezüglich der Interpretation von Composite Endpunkten und insbesondere der Einbeziehung von interventionellen Maßnahmen als Einzelkomponente hinzuweisen. Diese Probleme können durch eine Spezifizierung der Kriterien, ab wann eine interventionelle Maßnahme als Bestandteil des primären Endpunktes erfasst wird, reduziert werden. Weiterhin wird eine adäquate Fallzahlschätzung empfohlen.
Von Seiten der Fachberatung Medizin kann auf Basis der vorgelegten Studienskizze keine inhaltliche oder methodische Prüfung des Studienkonzeptes erfolgen. Dies erfolgt u.a. durch die zuständige Ethik-Kommission auf Basis eines ausführlichen Studienprotokolls. Die Verantwortung für das Studiendesign liegt bei der Studiengruppe der Charité.

Literatur

Bethel MA, Holman R, Haffner SM, Califf RM, Huntsman-Labed A, Hua TA, McMurray J. Determining the most appropriate components for a composite clinical trial outcome. Am Heart J. 2008 Oct;156 (4):633-40.

Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? JAMA. 2003 May 21;289 (19):2554-9.

Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM, Alonso-Coello P, Alonso J, Worster A, Upadhye S, Jaeschke R, Schünemann HJ, Permanyer-Miralda G, Pacheco-Huergo V, Domingo-Salvany A, Wu P, Mills EJ, Guyatt GH. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2007 Apr 14;334 (7597):786.

Lim E, Brown A, Helmy A, Mussa S, Altman DG. Composite outcomes in cardiovascular research: a survey of randomized trials. Ann Intern Med. 2008 Nov 4;149(9):612-7.

Montori VM, Busse JW, Permanyer-Miralda G, Ferreira I, Guyatt GH. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite endpoints: should I dump this lump? ACP J Club. 2005 Nov-Dec;143 (3):A8.

O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics 1979; 35 (3): 549-56.

5.7 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in
Anlage I: Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Berlin, 16.06.2009

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 20.05.2009 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage I: Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung aufgefordert.

Der G-BA hatte mit Beschluss vom 19.06.2008 die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung als GKV-Leistung in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen. Ausgangspunkt war ein entsprechender Antrag der KBV Anfang 2006 gewesen. Zuvor war die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung gewesen, da der Nutzenbeleg zu dieser Indikation in der Vergangenheit nicht valide hatte geführt werden können.

Der Unterausschuss Methodenbewertung war damals zu der Feststellung gekommen, dass aufgrund der Seltenheit isolierter Lp(a)-Erhöhungen die Studienlage, die einen Nutzen der Apheresebehandlung mit dem Ziel der Senkung kardiovaskulärer Endpunkte belegen könnte, grundsätzlich als schlecht beschrieben werden müsse. Somit sei der Nutzenbeleg der Apherese bei isolierter Erhöhung der Lp(a) nur auf Grundlage eines Kausalschlusses zu führen, der sich aus wissenschaftlichen Publikationen niedrigerer Evidenzstufen und Expertenmeinungen ableiten ließe.

Der G-BA flankierte daher den Beschluss vom 19.06.2008 zeitgleich mit einer gesonderten Erklärung zur Evaluation der Behandlung, in der kritisiert wurde, dass trotz des jahrelangen Einsatzes der Lp(a)-Apherese keine Studien vorlägen, aus denen ein eindeutiger Beleg im Hinblick auf einen patientenrelevanten Nutzen dieser Behandlungsmethode hätte abgeleitet werden können. Die Leistungserbringer wurden in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften daher aufgefordert, dem G-BA ein Konzept für eine prospektive kontrollierte Studie vorzulegen, um die Evidenzlage zu verbessern.

Ein solches Konzept, verfasst von einer Studiengruppe der Charité, Berlin, ist dem G-BA inzwischen zugegangen und wird dort als tauglich im Sinne der soeben geschilderten Auflage befunden. Der G-BA möchte daher die Anlage I Nr. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung um einen neuen § 9 „Ausnahmeregelung für Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung zur Teilnahme an Studien" erweitern. Damit soll ein bundesweit einheitliches, auf die Studienerfordernisse abgestimmtes und methodisch einwandfreies Vorgehen beim Einschluss der Patienten in die Studie gewährleistet werden.

Die Bundesärztekammer nimmt zur Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hatte den damaligen Beschlussentwurf des G-BA zur Aufnahme der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung als GKV-Leistung in die vertragsärztliche Versorgung in ihrer Stellungnahme vom 31.03.2008 begrüßt. Die Bundesärztekammer begrüßt ebenfalls die Aussicht, dass mittels methodisch hochwertiger Studien die bislang schwache Evidenzlage verbessert werden soll. Zu dem beabsichtigten Vorgehen des G-BA ergeben sich allerdings noch folgende Anmerkungen:

- Der Beschlussentwurf berührt den grundsätzlichen Umgang des G-BA mit Studien. Bisher ist nach Kenntnis der Bundesärztekammer der G-BA nicht als Organisator von Studien tätig geworden, und er hat auch selbst keine Studien durchgeführt. Der G-BA wird jetzt insofern auf diesem Feld aktiv, indem er eine Studiendurchführung durch Dritte initiiert hat, siehe die Pressemeldung des G-BA vom 20.06.2008:

  „Deshalb [weil „trotz jahrelangen Einsatzes der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung bis heute keine aussagekräftigen wissenschaftlichen Daten vorliegen"] werden die Leistungserbringer aufgefordert, in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften innerhalb von sechs Monaten zumindest ein überzeugendes Konzept für eine prospekti-

ve kontrollierte Studie und eine möglichst komplette Erfassung aller Behandlungsfälle dem G-BA vorzulegen, mit ihm abzustimmen und mit dieser Studie spätestens innerhalb des nächsten Jahres zu beginnen."

Mit dem geforderten Prozess der Abstimmung wird der G-BA auch zum Beteiligten der Studie, wogegen im Sinne einer Verbesserung der Evidenzlage nichts einzuwenden ist. Der G-BA dürfte allerdings ab diesem Punkt einen Teil seiner fachlichen Unabhängigkeit zur Bewertung von Verfahren verlieren, ohne dafür im Gegenzug eine substantielle Steuerungsmöglichkeit über die Studie zu erhalten. Diese Unsicherheit geht aus einzelnen Formulierungen der Begründung hervor:

„Der G-BA geht davon aus, dass die Studieneinschlusskommission die potenziellen Studienteilnehmer sachlich korrekt und neutral über die zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen aufklärt."

„ ...dass der G-BA es sehr begrüßen würde, wenn nach einer Laufzeit der Studie von einem Jahr über ... berichtet würde"

Unklar sind etwa die Konsequenzen, falls sich die Annahmen und Wünsche des G-BA nicht erfüllen sollten. Falls noch nicht geschehen, regt die Bundesärztekammer an, die Rolle des G-BA bei wissenschaftlichen Studien durch die Geschäftsstelle des G-BA prüfen zu lassen. Auf Basis der derzeit gültigen Verfahrensordnung erscheint das geplante Vorgehen nicht uneingeschränkt nachvollziehbar.

Dies gilt insbesondere im Falle einer Beteiligung des G-BA an den Kosten der Studie. Viele Beratungen bzw. Entscheidungen des G-BA beruhen auf Basis einer eher schwachen Evidenz, für die etwa § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung die Möglichkeit einer befristeten Beschlussaussetzung vorsieht. Sollte sich der G-BA entschließen, zwecks Verbesserung der Evidenz neben der Initiierung auch in die Finanzierung von Studien einzusteigen, dürfte dies Signalwirkung für zahlreiche ähnlich gelagerte Entscheidungssituationen haben.

- Einen Bezug zur Unabhängigkeit der Studie(n) hat auch der Hinweis in den tragenden Gründen, wonach die Gerätehersteller in die Finanzierung der jeweiligen Studie eingebunden werden sollen. Hier wird darauf zu achten sein, dass die Interessen dieser Gerätehersteller keinerlei Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen können. Auch dies berührt die Verantwortung des G-BA, die er im Falle einer Beteiligung an Studien übernimmt.
- Die Ausarbeitung eines konkreten Studienkonzepts durch die mit der Versorgung der betroffenen Patienten befassten Leistungserbringer ist ausdrücklich zu begrüßen; die Nennung einer einzelnen Studie (hier: „ELAILa") und, damit verbunden, die namentliche Nennung einer einzelnen Fakultät (hier: Charité) erscheint in einem rechtsverbindlichen Beschlusstext des G-BA aber zumindest ungewöhnlich:
  - Der G-BA könnte sich damit dem Vorwurf aussetzen, er würde einzelne Hochschulstandorte im Umfeld eines auch dort politisch gewünschten Wettbewerbs um besondere Leistungen in Forschung und Lehre aktiv begünstigen. Dies wird durch den Zusatz in § 9 von Anlage I Nr. 1 „oder einer im Design vergleichbaren Studie" lediglich relativiert.
  - Mit der Möglichkeit, auch andere Studien als die der Charité zu nutzen, ergibt sich andererseits eventuell das inhaltliche Problem sinkender Fallzahlen angesichts des sehr begrenzten Patientenkollektivs. Dies könnte zu einer Schwächung der Aussagekraft der Studienergebnisse führen. Insofern ist auf die Koordination der Studienstandorte zu achten.
  - Notwendig dürfte es in diesem Zusammenhang auch sein, die zitierte Studie bzw. das Studienkonzept den Transparenzansprüchen an den G-BA anzupas-

sen, d. h., das Konzept der ELAILa-Studie sollte als Anhang zur Richtlinie zeitgleich zum Beschluss auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht werden.

- Die Aussage des § 9 Abs. 1 im Beschlussentwurf ist ohne genaue Kenntnis der Begründung und der übrigen Paragraphen von Anlage I Nr. 1 insofern missverständlich, als durch die „*und*"-Verknüpfung des Vorliegens der Indikation und der Bereitschaft zur Studienteilnahme der Eindruck entstehen könnte, die Studienteilnahme sei eine Bedingung für Patienten, eine Apheresebehandlung als GKV-Leistung zu erhalten. Statt

  „Patienten, bei denen die Voraussetzungen zur Apherese gemäß § 3 Nr. 3.1 dritter Spiegelstrich und § 4 gegeben sind *und* die bereit sind, an der ELAILa-Studie – Charité Berlin – oder einer im Design vergleichbaren Studie teilzunehmen, können im Rahmen solcher Studien mittels Apherese zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung behandelt werden."

  wäre folgende Formulierung zweckmäßiger:

  Patienten, bei denen die Voraussetzungen zur Apherese gemäß § 3 Nr. 3.1 dritter Spiegelstrich und § 4 gegeben sind und die bereit sind, an der ELAILa-Studie – Charité Berlin – oder einer im Design vergleichbaren Studie teilzunehmen, können ihre Apheresebehandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung auch im Rahmen solcher Studien erhalten.

Fazit

Die Bundesärztekammer begrüßt nach wie vor die Sicherstellung der Grundversorgung von Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung durch Apheresebehandlung. Ebenfalls begrüßenswert ist, dass ärztlicherseits dazu ein Studien-Konzept zur Verbesserung der Evidenzlage vorgelegt wurde.

Die Bundesärztekammer vermisst allerdings die entsprechende Rechts- bzw. Verfahrensgrundlage, mit der der G-BA derartige Studien initiiert oder sich gar an solchen beteiligt. Hieraus könnte eine Beeinträchtigung der fachliche Unabhängigkeit resultieren, die der G-BA zur Beurteilung von Studien benötigt.

Der Beschlusstext sollte ferner dahingehend präzisiert werden, dass nicht das Missverständnis entsteht, eine Studienteilnahme sei Bedingung für die Patienten, die Leistung Apherese im Rahmen der GKV zu erhalten.

Grundsätzlich empfiehlt die Bundesärztekammer, insbesondere bei Leistungen mit kleinen Fallzahlen bzw. bei seltenen Erkrankungen von der Forderung nach maximaler Evidenz abzusehen. Dies ist in der Verfahrensordnung des G-BA so auch bereits angelegt (siehe § 13 Abs. 2 VerfO) und ist auf die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung durch den G-BA bei seinem Beschluss vom 19.06.2008 auch angewendet worden. Insofern ist anhand des vorgelegten Konzepts einer randomisierten kontrollierten Studie eine begrüßenswerte Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten, die Bundesärztekammer erkennt in der Durchführung einer solchen Studie aber keine nachträgliche Legitimierung des Beschlusses zur Zulassung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung vom 19.06.2008.

Zu hinterfragen ist überdies die generelle Vorstellung des G-BA bezüglich der Verfügbarkeit von Studien. In seiner Erklärung zur Evaluation der Apherese-Behandlung vom 19.06.2008 hatte der G-BA den Mangel an belastbaren Studiendaten als „unverständlich und nicht akzeptabel" kritisiert. Dem ist entgegenzuhalten, dass die primäre Aufgabe der Medizin in der unmittelbaren Versorgung behandlungsbedürftiger Patienten liegt, nicht in

der Generierung von Studienergebnissen. Das jede Form einer Behandlung, insbesondere lebensbedrohlicher Erkrankungen, die ein pragmatisches und zeitnahes Vorgehen erfordern, jederzeit durch Studienerkenntnisse unterfüttert ist, kann aus der Perspektive eines Prüfauftrags nach dem Sozialgesetz zwar nachvollzogen werden, erscheint außerhalb dieses Kontextes aber als eine allzu idealistische Annahme.

Berlin, 16.06.2009

Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.
Leiterin Dezernate 3 u. 4

5.8 Prüfung des BMG gemäß § 94 SGB V

Gemeinsamer Bundesausschuss
Original: Bc 131/09
Kopie:
Eingang: 13. Aug. 2009 UP

GF	M-VL	QS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.

13. Aug. 2009
1691

Bundesministerium für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

per Fax vorab: 02241 - 938835

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 12. August 2009
AZ 213 - 44746 - 33

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16.07.2009
hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung für Studienteilnehmer

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.g. Beschluss vom 16.07.2009 zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

D. Tautz
Dr. Tautz

Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Rochusstraße 1: Bushaltestelle Rochusstr./Bundesministerien (636, 637, 638, 800, 845)
Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Heilsbachstraße 18: Bahnhof Bonn-Duisdorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hbf.: Gleis 5, RB 23 Richtung Euskirchen)