

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Lomitapid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2015
von 10.02 Uhr bis 12.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Casse
Herr Dr. Ruffer
Frau Dr. Helk
Herr Dr. Sumeray
Frau Bentin (Dolmetscherin)
Herr Grauer (Dolmetscher)

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

Frau Dr. Art
Herr Dr. Dippel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Fraass
Herr Dr. Michailov

Angemeldeter Facharzt für Endokrinologie und Diabetologie am **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:**

Herr Prof. Dr. Beil

Angemeldeter Teilnehmer für **DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.:**

Herr Prof. Dr. März

Angemeldete Fachärztin für Stoffwechsel und Lipidapherese an der **LMU Klinikum der Universität München:**

Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Frau Rezvani

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für den Wirkstoff Lomitapid. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG, die Sie alle kennen, zu der Sie Stellung genommen haben. Ich muss der guten Ordnung halber feststellen, wer eine Stellungnahme abgegeben hat: der pharmazeutische Unternehmer, der Verband forschender Arzneimittelhersteller, Herr Professor Dr. Beil vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Frau Dr. Vogt, Leiterin der Stoffwechselambulanz der LMU München, die DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., die Patientenorganisation CholCo, Sanofi Deutschland GmbH sowie Amgen.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung – ich muss das für das Protokoll feststellen – zunächst Frau Casse, Herrn Dr. Ruffer, Frau Dr. Helk und Herrn Dr. Sumeray von Aegerion sowie als deren Dolmetscher Frau Bentin und Herrn Grauer, des Weiteren Frau Dr. Art und Herrn Dr. Dippel vom Sanofi, Herrn Dr. Fraass und Herrn Dr. Michailov von Amgen, Herrn Professor Dr. Beil vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Herrn Professor Dr. März von der Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Frau Dr. Vogt von der LMU sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Rezvani vom Verband forschender Arzneimittelhersteller. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich weise wie üblich darauf hin, dass wir bei der heutigen Anhörung Wortprotokoll führen. Deshalb die ganz herzliche Bitte, jeweils die Mikrofone zu benutzen und das entsendende Unternehmen oder die entsendende Institution zu nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Wir werden uns heute neben inhaltlichen Fragestellungen, die einzelne Teile des Dossiers und die Dossierbewertung betreffen, zunächst einmal grundsätzlich mit der Frage auseinandersetzen müssen, inwieweit und unter welchen Konditionen das LDL-Cholesterin und die LDL-Cholesterin-Senkung als Surrogatparameter als belastbares Bewertungskriterium einer Bewertung zugrunde gelegt werden können. Sie wissen alle, dass es ein BSG-Urteil vom 1. März 2011 gibt, in dem das Bundessozialgericht zumindest mittelbar den Standpunkt des G-BA, dass eine LDL-C-Senkung nicht per se patientenrelevant sei, sondern allenfalls ein Surrogatparameter, der im Einzelfall einer Validierung bedarf, bevor er einer Bewertung zugrunde gelegt wird, für vertretbar hält. Die Frage, die sich für mich anschließt und die, glaube ich, auch sehr spannend zu diskutieren ist, lautet: Gilt das, was das Bundessozialgericht am 1. März 2011 judiziert hat, heute noch, oder gibt es möglicherweise belastbare wissenschaftliche Studien, die dem LDL-C heute eine andere Bewertung beimessen, insbesondere – das ist wirklich sehr spannend – in den Fällen der HoFH, wo man möglicherweise aus dem Cholesterinwert doch unmittelbare Rückschlüsse ziehen kann? Wenn man das bejahen würde, dann ist die sich anschließende Fragestellung, die, glaube ich, ganz wichtig ist: Was muss dann getan werden, um eine Validierung auf eine tragfähige Grundlage zu stellen? Damit will ich aber das, was der pharmazeutische Unternehmer vorträgt, in keiner Weise präjudizieren. Aber das wären Dinge, die mich persönlich sehr interessieren würden und, so glaube ich, auch für den Unterausschuss von allgemeinem Interesse wären.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, wie es üblich ist, kurz und prägnant die Argumente, die zur Dossierbewertung des IQWiG vorgetragen worden sind, die sich mit der von mir angesprochenen Frage recht ausführlich beschäftigen und die auch andere Fragestellungen hinsichtlich der Verwertbarkeit von Studien betreffen, kurz darzustellen.

Danach würden wir in die übliche muntere Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer möchte das übernehmen? – Frau Casse, bitte.

Frau Casse (Aegerion): Vielen Dank, Herr Hecken. Im Namen von Aegerion Pharmaceuticals bedanke ich mich für die Gelegenheit, zur Nutzenbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Ich bin heute hier mit drei meiner Kollegen, die ich zunächst kurz vorstellen möchte. Dr. Mark Sumeray ist unser Chief Medical Officer. Dr. Ulrich Ruffer ist unser medizinischer Berater, und Dr. Helene Helk hat das Dossier verfasst.

Wir sind heute hier, um eine neue Behandlungsoption für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, abgekürzt HoFH, zu diskutieren. HoFH ist sehr selten. Es wird geschätzt, dass es ungefähr 100 diagnostizierte und behandelte HoFH-Patienten in Deutschland gibt. Sie entwickeln aufgrund der genetischen Störung schwere arteriosklerotische Gefäßveränderungen, in deren Folge immer Herzinfarkte und Schlaganfälle auftreten. Diese Komplikationen treten bei HoFH-Patienten schon im jungen Alter auf, da die extrem erhöhten LDL-Cholesterin-Konzentrationen bereits in utero vorliegen. Die durchschnittliche Lebenserwartung für einen unbehandelten Patienten liegt bei 20 Jahren.

Lomitapid ist ein neues Arzneimittel, das die Produktion des LDL-Cholesterins zu verhindern versucht. Insofern ist seine Wirkung beispiellos. Deswegen ist Lomitapid auch dann wirksam, wenn bei HoFH-Patienten keine oder nur eingeschränkte LDL-C-funktionelle Rezeptoren vorliegen.

Lomitapid wurde von der EMA im Juli 2013 unter „exceptional circumstances“, also außergewöhnlichen Bedingungen, zugelassen. Insofern hat die EMA anerkannt, dass es aufgrund der niedrigen Inzidenzkriterien nicht möglich war, die umfassende Evidenz hinsichtlich des Phase-III-Programms für den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit wie bei einer normalen Zulassung vorzulegen. Aegerion ist auch verpflichtet, nach Zulassung klinische Daten der mit Lomitapid behandelten Patienten zu sammeln, und hat ein weltweites nicht interventionelles Register initiiert. Die Ergebnisse des ersten Jahres dieses Registers wurden ebenfalls im Dossier dargestellt, um dem G-BA jegliche verfügbare Evidenz der Wirksamkeit und insbesondere der Sicherheit im klinischen Alltag vorzulegen. Das schon 2013 eingereichte Dossier war unvollständig, und Lomitapid wurde vom Markt genommen.

Nach Anfragen von Ärzten hat sich Aegerion entschlossen, bis zur abschließenden Beurteilung der laufenden Bewertung Patienten kostenlos mit Lomitapid zu versorgen. Derzeit werden sechs Patienten in Deutschland behandelt.

Wir sind dankbar, jetzt diese Möglichkeit für eine erneute Nutzenbewertung erhalten zu haben. Lomitapid ist die einzige Möglichkeit für manche HoFH-Patienten, die schon alle anderen therapeutischen Optionen ausgeschöpft haben. Wir sind sehr dankbar, mit Ihnen erneut darüber diskutieren zu können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Fragen? – Wer möchte? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe ein paar Fragen zu Ihrer Stellungnahme. Ich würde zunächst gerne zu dem Punkt, den Sie, Herr Hecken, in der Einführung erwähnt haben, zum LDL-Cholesterin, zwei, drei einleitende Sätze sagen und dann eine Nachfrage stellen.

Wie Herr Hecken richtig erwähnt hat, gibt es eine Beratung innerhalb des G-BA und eine Bewertung des IQWiG im Rahmen des Generalauftrages auch zu diesem Thema. Die Senkung des LDL-Cholesterins ist aus der vorhandenen Evidenz nicht als valider Surrogatendpunkt anzusehen. In

Klammern: Diese Bewertung erfolgt nicht bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Das heißt, alle diese Bewertungen, sowohl die des BSG als auch die des G-BA als auch die des IQWiG, haben sich nicht auf diese Indikation bezogen.

Ich würde gerne einen Analogieschluss zur Diskussion um Surrogate in anderen Gebieten machen, zum Beispiel bei der Blutdrucksenkung. Man weiß, dass das Ausmaß der Blutdrucksenkung kein valides Surrogat für die Reduktion des Risikos von Herzinfarkt und Schlaganfall ist. Man weiß aber sehr wohl, dass eine Behandlung eines exzessiv erhöhten Blutdrucks das Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall durchaus reduziert. Ich glaube, es ist auch unstrittig, dass aufgrund der Konstellation, die Sie beschrieben haben – Arteriosklerose im frühen Lebensalter, erhöhte Mortalität bei nicht behandelter homozygoter familiärer Hypercholesterinämie –, die Behandlung als solche einen Nutzen hat. Ich glaube, das ist unstrittig bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie.

Die Frage, die sich hier aber stellt, ist, ob in einer Situation, wo eine Behandlung bereits durchgeführt wird, mit mehr oder weniger gutem Erfolg, die zusätzliche Senkung durch Lomitapid um ein bestimmtes Ausmaß einen Zusatznutzen erbringt. Das ist aber eine ganz andere Frage als die generelle Aussage, man sollte überhaupt behandeln.

Ich komme jetzt auf den Punkt: Was braucht man dann für eine Validierung? Was man eigentlich für eine Validierung benötigen würde, ist genau für die Situation, die Sie in Ihrem Dossier adressiert haben, nämlich die Ausschöpfung der medikamentösen Therapie sowie der LDL-Apherese – denn keine andere Fragestellung haben Sie in Ihrem Dossier behandelt. Sie haben nicht die Fragestellung behandelt ohne LDL-Apherese –, also eine kombinierte Therapie maximal medikamentös plus LDL-Apherese, ob dann eine zusätzliche Senkung des LDL-Cholesterins grundsätzlich zu einer Reduktion des Risikos für Herzinfarkt und gegebenenfalls auch der Gesamtmortalität führt.

Das kann man natürlich nicht beschränkt auf eine Substanzgruppe machen, von der man aus Endpunktstudien weiß, dass es positive Ergebnisse gibt, nämlich den Statinen. Das haben Sie aber im Wesentlichen gemacht. Sie haben ganz unabhängig davon, ob das in der richtigen Patientengruppe war, keine systematische Recherche dazu gemacht, welche Ergebnisse aus allen Wirkstoffgruppen, die man bisher kennt, zur Reduktion des LDL-Cholesterins führt, im Abgleich damit, was zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führt, sondern Sie haben selektiv positive Ergebnisse herausgegriffen. Denken Sie an die Hormonersatztherapie, denken Sie an Torcetrapib: Die Zulassung wurde 2007 gestoppt, weil man trotz einer Senkung unter anderem des LDL-Cholesterins gesehen hat, dass es mit erhöhten Raten von kardiovaskulären Ereignissen und einer erhöhten Mortalität einhergegangen ist. Das heißt, es gibt mehrere Negativbeispiele in dem Sinne, dass eine Senkung des Cholesterins eben nicht zu einer Reduktion führt, sondern sogar zu einer Steigerung der kardiovaskulären Ereignisse. Ganz offensichtlich spielen also substanzspezifische Effekte eine Rolle. Das ist auch bei den Statinen ganz breit diskutiert worden.

Das heißt, wenn man – Ihnen bleibt hier nichts anderes übrig – eine Validierung außerhalb der eigentlichen Wirkstoffklasse von Lomitapid machen möchte – dazu gibt es noch keine Daten –, dann muss man selbstverständlich die gesamte Evidenz sichten, eine vollständige Recherche machen und nicht selektiv nur die positiven Ergebnisse – die vermeintlich positiven Ergebnisse – zu den Statinen sichten.

Meine Frage, die sich daran anschließt: Warum haben Sie keine systematische Recherche zur Cholesterinreduktion mit jeglicher medikamentöser oder nicht medikamentöser Therapie gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Recht herzlichen Dank. Zuerst einmal möchte ich mich dafür entschuldigen, dass mein Deutsch nicht so gut ist, dass ich auf Deutsch zu Ihnen sprechen kann. Bitte erlauben Sie mir, dass ich Englisch spreche.

Ja, es stimmt, dass wir keine systematische Überprüfung der gesamten Evidenz gemacht haben, die zur Verfügung steht, hinsichtlich der behandlungsbezogenen LDL-C-Veränderungen und deren Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse. Aber lassen Sie mich dazu kurz vielleicht noch sagen, dass ich die gesamten positiven und negativen Evidenzen kurz besprechen möchte und wie wir denken, dass sie in Verbindung stehen zur Behandlung mit Lomitapid für Patienten, die an HoFH erkrankt sind.

Lassen Sie mich zuerst etwas zur Rolle des LDL-Cholesterins sagen. Basierend auf den epidemiologischen Daten und dem pathologischen Verständnis, das wir hinsichtlich der Arteriosklerose haben, und auch der molekularbiologischen Informationen wissen wir, dass LDL-C eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Arteriosklerose spielt. Wir haben auch genetische Evidenzen. Aufgrund dessen können wir sagen, dass die Krankheit HoFH das unglückliche Experiment der Natur ist, das zeigt, dass eine enge Beziehung besteht zwischen einer erhöhten LDL-C-Konzentration in utero und der Entwicklung von aggressiven frühzeitigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wir haben auch die Evidenzen, die auf einer randomisierten Mendelian-Studie beruhen, die zeigen, dass Patienten mit polymorphen Genen erhöht dazu neigen, eine LDL-C-Erkrankung zu haben.

Lassen Sie mich jetzt auf die behandlungsbezogenen Veränderungen von LDL-C zu sprechen kommen. Wie Sie gesagt haben, gibt es hier sehr viel Evidenz, unter anderem auch die Statin-Studie, die Sie angesprochen haben, die belegt, dass es durch einen Rückgang von LDL-C auch zu einem reduzierten Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen kommen kann. Aber es gibt eben nicht nur die Evidenz, die von dieser Statin-Studie entstanden ist, sondern auch Studien, die durchgeführt wurden zum Beispiel mit Fibraten, Niacin und der Bile-Acid-Sequestration und unter anderem auch durch Bypassoperationen, also nicht medikamentös behandelt. Dann gibt es noch die Studie IMPROVE-IT, die mit Ezetimib durchgeführt wurde, die belegt, dass Patienten, die mit Statinen und Ezetimib behandelt wurden, einen LDL-C-Rückgang um 7 Prozent erlebt haben, zehn Tage nach einem akuten Koronareignis.

Natürlich muss ich hier auch die Apherese ansprechen. Dabei handelt es sich um eine mechanische Filterung, eine Wäsche des Blutes. Auch das hat belegt, dass es positive Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Ereignisse hat.

Aber lassen Sie mich jetzt auf die Frage zu sprechen kommen, die gestellt wurde, hinsichtlich der Beziehungen einer Senkung des LDL-C-Wertes und der Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Ereignisse. Wir haben heute eine sehr große Bandbreite an Evidenz in diesem Bereich, dass die Reduzierung von LDL-C dazu führt, dass es einen Rückgang des Risikos an kardiovaskulären Ereignissen gibt. Da haben wir unter anderem die TNT-Studie, die mit Statinen durchgeführt wurde, sowie die IMPROVE-IT-Studie, die belegt hat, dass im Durchschnitt 95 mg/dl bis 75 mg/dl LDL-C dazu führen, dass es eine positive Auswirkung auf die Reduzierung des Risikos gibt. Im Allgemeinen belegt die Evidenz, dass ganz klar gesagt werden kann: Je niedriger der LDL-C-Wert ist, desto höher ist der Nutzen.

Lassen Sie mich jetzt auf die negativen Seiten zu sprechen kommen, die auch in Studien belegt wurden. Es stimmt, dass Medikamente, dass wirkstoffspezifische Auswirkungen eine Wirkung auf die Herz-Kreislauf-Ereignisse haben. Das ist auch in Studien gezeigt worden, in Studien, die einen anderen Surrogatendpunkt genutzt haben als LDL-C, zum Beispiel HDL-C oder auch die Inhibitoren der Klasse CETP. Dort wurde ein Fall festgestellt, bei dem es sogar zu erhöhten Herz-Kreislauf-Ereignissen gekommen ist. Es stimmt also, dass ein Medikament auch unerwünschte Auswirkungen

haben kann, die eventuell den Vorteil, der sich durch die Einnahme des Medikaments ergibt, ausgleichen oder sogar noch verschlimmern.

Lassen Sie mich noch einen letzten Punkt ansprechen hinsichtlich der Beziehungen von Lomitapid und der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine sehr seltene Krankheit, für die es nie möglich sein wird, eine klinische Studie durchzuführen, die groß genug sein wird, um wirklich zu zeigen, was der Nutzen für die Reduzierung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen ist. Wir befinden uns also in einer Situation, in der wir es mit Patienten zu tun haben, die an einer Krankheit leiden, bei der der Hauptgrund die erhöhten LDL-C-Werte sind, die nur sehr schwer zu kontrollieren sind. Aufgrund pharmakologischer Interventionen, zum Beispiel mit Statinen, aber auch mit Apherese, wird versucht, das Leiden dieser Patienten zu verbessern. Nichtsdestotrotz bleiben sehr häufig die LDL-C-Werte noch unakzeptabel hoch. Wir haben klinische Daten für Lomitapid, die zeigen, dass Lomitapid plus eine weitere Behandlung dazu führen, dass die LDL-C-Werte sehr stark reduziert werden. Die LDL-C-Werte sind das zentrale Problem bei dieser seltenen genetischen Erkrankung. Denn diesen Patienten geht es ansonsten, abgesehen davon, meist gut. Es liegt im Ermessen der Ärzte, zu entscheiden, wie sie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren und für diese Patienten nicht nur die Lebensdauer erhöhen, sondern auch die Lebensqualität verbessern, ohne dass für diese Patienten multiple Interventionen, unter anderem auch durch Operationen, erforderlich werden. LDL-C ist die Ursache dieser Krankheit. Wir haben jetzt eine neue Behandlungsmöglichkeit, die ihre Wirksamkeit belegt. Es ist das Hauptaugenmerk in der klinischen Praxis, für diese Patienten LDL-C zu reduzieren und so das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für die Patienten zu reduzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Replik auf die Frage von Herrn Kaiser. Ich glaube, hinsichtlich der Frage, ob und wann und unter welchen Umständen eine klinische Studie zu HoFH-Patienten machbar oder vielleicht sogar ethisch vertretbar wäre, brauchen wir nicht sehr intensiv zu diskutieren. – Herr Kaiser hatte um die Möglichkeit zu einer Nachfrage gebeten. Ich nehme an, er wird fragen, wieso Sie die Frage nicht beantwortet haben, wieso Sie in den Fällen, die er skizziert hat, nur selektiv Evidenz generiert haben. Denn Sie haben gerade von den Vorteilen, von den möglicherweise aus der Genetik ableitbaren Evidenzen gesprochen. Aber Herr Kaiser hatte ausdrücklich gesagt: Es gibt aus der Vergangenheit Fälle, in denen trotz der LDL-Cholesterin-Senkung signifikant und relevant kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten sind. Sie haben in den Daten, die Sie vorgelegt haben, selektiv Literatur und Studien zitiert, ohne in die Breite zu gehen. – Herr Kaiser, ich will Ihnen aber nicht vorgreifen. Bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. – Ich sage einmal so: Das kann ich natürlich nachfragen. Sie haben versucht, das zu beantworten, indem Sie zumindest am Rande auf negative Ergebnisse eingegangen sind. Im Grunde genommen haben Sie etwas völlig Nachvollziehbares und auch Richtiges gesagt, nämlich: Weil es negative Ergebnisse zu einzelnen Substanzen gegeben hat, ist es möglich, dass einzelne Substanzen einen deletären Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse haben. Die Frage, die sich daran anschließt, ist: Aus welchen Gründen gehen Sie eigentlich davon aus, dass das für Lomitapid nicht zutrifft? Diese Daten haben Sie überhaupt nicht. Das heißt, es kann bei Lomitapid ganz genauso vorliegen. Ich darf die Fachinformation zitieren. Darin steht: Der Effekt von Lomitapid auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht bestimmt. – Sprich: Auch in der Fachinformation steht eindeutig: Es ist völlig unklar, welchen Effekt Lomitapid auf die kardiovaskuläre Morbidität hat. Das ist schlicht und einfach aus den Daten nicht ableitbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Ich glaube, vielleicht wäre es wichtig, hier noch einen Punkt anzusprechen, der hilfreich wäre. Aber lassen sie mich dazusagen, dass aufgrund des Fehlens von Daten, die sich auf die Ergebnisse hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse beziehen, man sagen muss, dass weder das Unternehmen noch irgendein Forscher auf der Grundlage von prospektiven randomisierten Daten belegen kann, ob die Behandlung von HoFH-Patienten jetzt zu einem positiven oder negativen Ergebnis hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse führt oder nicht. Das liegt daran, dass die Anzahl der Patienten einfach zu gering ist. Wir müssen also die Daten extrapolieren, basierend auf der Auswirkung, die das Medikament auf den LDL-C-Wert hat.

Eine weitere relevante Information, die aber auch nur am Rande mit der Frage zu tun hat, sondern sich eher auf das Medikament, auf den Wirkstoff selbst bezieht: Wir haben auch nicht ausreichend klinische Daten, die belegen würden, ob Lomitapid Auswirkungen auf die Behandlung von HoFH-Patienten hat, die kardiovaskuläre Ereignisse negativ beeinflussen würde, das heißt, die die positiven Auswirkungen entweder nivellieren oder sogar verschlechtern würde. Aber wir wissen, dass wir es mit einem Molekül zu tun haben, bei dem aufgrund der präklinischen Evidenz und der systemischen Bioverfügbarkeit, die niedrig ist, und auch der Toxikologie, die aus den präklinischen Evidenzen zur Verfügung steht, klar erkennen können, dass es ein Molekül ist, das sich vorhersagbar verhält.

Das heißt für diese Krankheit, wenn wir wirklich direkte Evidenzen haben möchten, die eine Auswirkung auf die kardiovaskulären Ereignisse haben, dann wäre es nicht vernünftig, überhaupt eine neue Behandlungsmöglichkeit für HoFH-Patienten einzuführen, da es einfach keine Daten zu den kardiovaskulären Ereignissen gibt. Wir sind der Meinung, dass dies nicht im Interesse der Patienten liegt. Denn diese Patienten brauchen eine Behandlung, durch die die LDL-C-Werte reduziert werden und dadurch auch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte allerdings zu einem anderen Sachverhalt eine Frage stellen, eine Frage an die Kliniker. Der pharmazeutische Unternehmer sagt in seiner Stellungnahme, dass letztendlich die herkömmlichen lipidsenkenden Therapien wie Statine oder auch Fibrate aufgrund des Pathomechanismus nicht geeignet sind für die Therapie dieser Erkrankung. Wir haben als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Gruppe 2, die das IQWiG mit aufgeführt hat, die maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie bestimmt. Hier eine Frage an die Kliniker: Würde man in Deutschland Patienten, die diese Erkrankung haben, erst mal mit einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung behandeln, oder erhalten die alle eine LDL-Apherese?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den Klinikern fühlt sich angesprochen? – Frau Dr. Vogt.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Man würde auf jeden Fall erst einmal die Präparate ausschöpfen, Statine, Ezetrol, gegebenenfalls auch die Anionenaustauschharze, die schon erwähnt worden sind, um zu sehen, wie der individuelle Patient anspricht, weil die Genetik so breit ist, dass man nicht vorhersagen kann, welcher Patient auf welches Präparat wie reagiert. Fibrate, die immer wieder erwähnt werden, sind sicher an letzter Stelle zu nennen. Das ist keine Therapie, die gegen LDL eingesetzt wird. Das wird immer zuerst gemacht, und das muss maximal ausgeschöpft sein. Das, denke ich, ist eine Schwierigkeit in der Definition, wenn man die Schriftstücke liest: Was ist die maximal mögliche Therapie? Bezieht sich das auf das, was im Beipackzettel steht? Was ist maximal zugelassen? In Wirklichkeit ist es das: Was verträgt der einzelne Patient individuell maximal? Das wird man immer an erster Stelle machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Professor Dr. Beil.

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): Ich möchte das in der Hinsicht ergänzen, dass ich sage, wir wissen, dass es bei dieser Erkrankung zwei Grundrichtungen gibt. Einmal gibt es überhaupt keine verfügbaren LDL-Rezeptoren, bei denen eine medikamentöse Therapie in jedem Fall versagen wird, mit dem Resteffekt möglicherweise von Statinen, die in diesem Fall nicht auf die LDL-Rezeptoren wirken, sondern minimal die Synthese von LDL bzw. einer Vorstufe in der Leber reflektieren. Für diese Patienten ist ein LDL-Rezeptor in seiner Wirksamkeit nicht vorhanden, nicht effektiv. Es kommt nur ein Verfahren in Betracht, in dem man eine LDL-Apherese macht. Dann gibt es als Zweites dieses neuere Prinzip, das bei dieser Patientengruppe effektiv sein wird, weil es genau diesen Punkt macht, nämlich die Synthese wirksam anzugreifen. Das ist das Neue an diesem Wirkprinzip. Alle anderen Medikamente, die wir bisher haben, Cholestyramin, Colestipol, Ezetimib und Statine, heben darauf ab, LDL-Rezeptoren zu mobilisieren. Das geht bei diesen rezeptornegativen Patienten nicht. Sie werden sehen, dass es auch mit den Anti-PCSK9-Medikamenten, dieser neuen Medikamentenklasse, die kommt, bei diesen Patienten nicht wirken wird, weil es die Synthese nicht beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe folgende Nachfrage dazu. So wie Sie das gerade beschrieben haben mit der initialen Ausschöpfung der medikamentösen Therapieoption: Wir versetzen uns einmal in eine Situation, wo Lomitapid auf dem Markt ist. Der G-BA trifft keine Entscheidung über den Marktzugang, sondern über einen Zusatznutzen. Die Entscheidung, ob das Medikament im Markt ist, liegt allein beim Hersteller. Angenommen, dieses Medikament wäre im Markt, würden Sie das ebenfalls als eine mögliche medikamentöse Therapieoption sehen? Wir befinden uns jetzt außerhalb der Nutzenbewertung, sondern wirklich in der Behandlung. Sprich: Gibt es eine klinische Situation, wo man sich vorstellen kann, dass man erst durch die zusätzliche Behandlung mit Lomitapid die medikamentösen Therapieoptionen ausschöpft, bevor man im Anschluss im individuellen Fall über eine LDL-Apherese nachdenkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Vogt, bitte.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Man wird immer ein schrittweises Vorgehen vornehmen, mit den etablierten Statinen, Ezetrol, Anionenaustauschharzen beginnen. Wir haben nicht von jedem Patienten die genetische Information. Das heißt, wir können dann in der Klinik sehen: Wie gut spricht dieser Patient darauf an?, und dann Rückschlüsse auf die Genetik ziehen: Ist er negativ oder defektiv, was die Rezeptoren betrifft? Bisher, wo Lomitapid nicht zur Verfügung steht, umfasst die maximal mögliche medikamentöse Therapie nur die aktuell zur Verfügung stehenden Medikamente. In der Zukunft, wenn wir dieses Medikament haben würden, würde das sicherlich hier hineinfallen, klar. Ob man primär an Lomitapid denkt oder die Lipidapherese als eskalierenden Schritt und wirklich eskalierend, obendrauf, als Add-on-Therapie, das, denke ich, wird der einzelne Patient uns vorgeben, oder das werden wir mit dem einzelnen Patienten besprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Um konkret nachzufragen: In der individuellen Behandlungssituation sehen Sie durchaus beide Optionen. Sie sehen also die Option, dass additiv zu der bisherigen medikamentösen Therapie Lomitapid der nächste Schritt ist, also eine alleinige medikamentöse und diätische Therapie unter Einschluss von Lomitapid eine Option ist, und alternativ genauso möglich ist, zunächst die LDL-

Apherese durchzuführen, und erst dann, wenn die LDL-Apherese nicht ausreichend ist, Lomitapid additiv zu geben. Sie sehen in der klinischen Praxis also beide Optionen?

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): Das kann man unterstützen. Ich bleibe dabei. Nehmen wir den Patienten, der keinen LDL-Rezeptor hat. Es ist immer eine individuelle Entscheidung. Es gibt ganz wenige Patienten, und die meisten Medizinstudenten haben diese Patienten nie gesehen, außer aus theoretischen Überlegungen in der Vorlesung. Ich betreue seit drei Monaten einen Patienten, der mit der Flüchtlingswelle gekommen ist, mit einem LDL-Rezeptor-Defekt. Er bekommt eine Statin-Therapie in hoher Dosis mit einem Effekt von 6 Prozent. Das LDL ist bei ihm bei 450. Mit einer Niedrigdosistherapie mit Lomitapid, das er jetzt seit ungefähr zwei Monaten erhält, ist es bei 240. Es ist ein substanzieller Effekt. Wir sind dabei, für diesen Patienten – um das konkret zu machen – eine LDL-Apherese zum jetzigen Zeitpunkt zusätzlich zu beantragen. Das ist, wie Sie wissen, momentan bei Asylbewerbern nicht sehr einfach. Wir hoffen, dass für diesen Patienten zusätzlich die LDL-Apherese von den zuständigen Gesundheitsbehörden genehmigt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zu einer Nachfrage, Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Wenzel-Seifert: Ich hätte einige Fragen zur LDL-Apherese. Ich war, bevor ich hierherkam, davon ausgegangen, dass Patienten mit dieser Erkrankung ohne LDL-Apherese gar nicht auskommen und dass die medikamentöse derzeit zur Verfügung stehende Therapie nicht ausreicht. Ist das richtig?

Würde man eigentlich fast alle mit LDL-Apherese behandeln, sofern die überhaupt zur Verfügung steht? Wahrscheinlich ist das nicht immer der Fall. Dann stellt sich für mich auch die Frage: Wie verträglich ist eine LDL-Apherese? Es ist ein Eingriff, der über eine Tabletteneinnahme oder eine Injektion hinausgeht. Gibt es Patienten, die das nicht gut vertragen, bei denen es deswegen nicht durchgeführt werden kann?

Die weitere Frage ist: Wie kontrollieren Sie den Erfolg der Therapie unter einer LDL-Apherese? Welche LDL-Werte sind für Sie maßgeblich? Es war ein Kritikpunkt vom IQWiG, wann die LDL-Konzentration gemessen worden ist. Sind die Ausgangswerte vor der stattfindenden LDL-Apherese für Sie maßgeblich für den Therapieerfolg?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Frau Vogt.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Die LDL-Apherese ist ein gut verträgliches Verfahren, das von den Patienten gut toleriert wird. Allerdings muss man immer wissen, dass es ein eingreifendes Verfahren ist. Der Patient muss an zwei Venen punktiert werden. Er braucht Zeit. Er muss dafür regelmäßig kommen. Er muss die Termine einhalten. Das ist, was die Lebensqualität betrifft, eine zweischneidige Sache, würde ich sagen. Einerseits weiß der Patient, dass die Therapie ihm hilft, es senkt das LDL-Cholesterin. Viele machen auch die Erfahrung, dass kardiovaskuläre Ereignisse seltener werden, nicht mehr auftreten, sobald die Therapie begonnen hat. Das ist das Positive. Das sehen die Patienten auch so. Das Negative ist natürlich der Einschnitt in die Lebensführung. Sie müssen sich vorstellen, die kommen einmal in der Woche. Das ist die Frequenz, die wir in Deutschland durchführen, nicht wie es in amerikanischen Papers häufig genannt wird, alle zwei bis vier Wochen. Das reicht bei weitem nicht aus, um nur annähernd die gewünschten Werte zu erreichen. Bei uns ist das einmal in der Woche. Wenn der Patient noch berufstätig ist, ist das teilweise schwierig in den Alltag zu integrieren. Dann braucht man zwei bis drei Stunden, in denen die Therapie durchgeführt wird. Es ist keine

schlimme Therapie – ich will das nicht zu negativ darstellen –, aber es ist definitiv eine relevante Größe im Alltag der Menschen.

Zur Frage nach den LDL-Werten, die wir uns wünschen, die wir erreichen möchten: Wenn man nach den internationalen Leitlinien geht, soll das LDL-Cholesterin dauerhaft, über die ganze Woche für diese Hochrisikopatienten unter 100 mg/dl liegen. Das ist auch mit der Apherese zusätzlich zu der bisher maximal zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapie schwierig zu erreichen. Das heißt, wir haben natürlich die Ausgangswerte, wenn sich der Patient das erste Mal in der Sprechstunde vorstellt. Bei den Malen, wo er kommt, haben wir die LDL-Werte. Die ziehen wir in Betracht. Dann machen wir vor einer einzelnen Apheresetherapie und direkt nach Abschluss der Therapie einen Wert, um die Absenkung zu sehen. In der Richtlinie ist aber eine Absenkung von mindestens 60 Prozent pro Therapie gefordert. Das erreichen wir in der Regel. Aber der Wert steigt im Laufe der nächsten Tage sehr schnell wieder an. Dass, wie im IQWiG-Dossier genannt wurde, die LDL-Last noch zu bestimmen sei, dem stimme ich nicht zu. Wir wissen, dass die LDL-Last hoch ist. Das brauche ich nicht an jedem Tag der Woche zu messen. Die ist bei einem solchen Patienten schon lebenslang erhöht, bevor er überhaupt in die Apherese kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dass Sie diesen letzten Punkt noch gesagt haben. Denn es geht bei der Zusatznutzenbewertung nicht um die Feststellung, dass die Patienten grundsätzlich eine erhöhte LDL-Last haben. Die Frage ist vielmehr, ob eine zusätzliche Therapie mit Lomitapid die LDL-Last senkt oder nicht. Insofern bekommt die LDL-Last schon eine Bedeutung. Da richtet sich eine Frage zur Klärung für mich an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf der Seite 28 eine Abbildung aus einer Publikation, wo LDL-C-Werte vor und nach Apherese, wie ich vermute, aus einem italienischen Zentrum dargestellt sind. Mir ist einiges an dieser Abbildung unklar. Unklar ist für mich insbesondere, welcher Zeitverlauf hier tatsächlich abgebildet worden ist. Sie haben in der x-Achse zwei Skalen. Die eine Skala ist mit 2013/2014 bezeichnet und mit den Nummerierungen 1 bis 45. Unter dieser Skala finden Sie mit geschweiften Klammern Angaben zu Tagen – das steht links – und dann jeweils dabei 7 oder 15. Wenn man diese Abbildung als solche sieht, könnte man meinen, dass immer dann, wenn eine geschweifte Klammer 7 angibt, mehrere Messungen innerhalb einer Woche durchgeführt worden sind, und immer wenn die geschweifte Klammer 15 angibt, mehrere Messungen innerhalb von zwei Wochen angegeben worden sind, also 7 und 15 Tagen. Dementsprechend sind Ihre Ausführungen in der Stellungnahme, wo Sie von 51 Tagen reden. Das kommt jedenfalls mit den Tagesangaben hin.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme allerdings auf der Seite 32 aufgelistet, in welcher Frequenz einzelne Patienten der Studie 005 – das ist eine Patientin aus der Studie 005 – eine LDL-Apherese erhalten haben. Diese Patientin aus dem italienischen Zentrum ist gemäß Publikation eine 22-jährige Frau. In Ihrer Auflistung findet sich nur eine einzige 22-jährige Frau, das ist die Erste in der Tabelle. Diese Patientin hat alle zwei Wochen eine Apherese erhalten. Wenn man sich jetzt die Apheresefrequenzen in der Abbildung anschaut mit der Angabe der Tage, dann kommt man auf eine Apheresefrequenz, die deutlich oberhalb 1 pro Woche ist, nämlich 1 pro 0,6 Wochen, was sehr ungewöhnlich wäre, erst einmal grundsätzlich. Das wären fast zwei Apheresen pro Woche. Es passt auch nicht mit Ihrer eigenen Tabelle zusammen, in der Sie angegeben haben, dass diese Patientin alle zwei Wochen eine Apherese bekommen hat.

Meine konkrete Frage dazu ist: Welche der Angaben auf der x-Achse ist die richtige? Meine Vermutung ist – das passt auch zu den Daten, die Sie in Ihrem Studienbericht haben –, dass die Angaben

2013/14 die Wochenangaben sind. Denn dann sieht man, dass alle zwei Wochen eine Apherese durchgeführt worden ist und jede Woche ein LDL-C-Wert erhoben worden ist, nämlich sowohl einer vor der LDL-Apherese als auch einer nach der LDL-Apherese.

Vielleicht können Sie hier eine Aufklärung bringen. Die Informationen, die Sie in der Stellungnahme gegeben haben, sind zwischen Abbildung 1 und Ihrer Tabelle 2 widersprüchlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Ich werde mein Bestes geben, das zu erklären. Allerdings habe ich den Nachteil, dass das Dossier auf Deutsch geschrieben ist. Ich muss meine Antwort mehr oder weniger aus dem Gedächtnis heraus geben.

Die Patientin, die Sie auf Seite 28 des Dossiers als Beispiel angeführt haben: Was wir damit zeigen wollten, war: Sie sehen die x-Achse, die Zeitachse, und die Apheresefrequenz, dargestellt in Tagen. Da steht dann immer: 7, 15, 7, 15. Gegen Ende steht nur noch 7, 7, 7. Das heißt, Sie sehen dort den Rückgang der Anzahl an Apheresen. Das heißt, ursprünglich wurden die Patienten mit einer Apherese einmal pro Woche behandelt und später nur noch einmal alle zwei Wochen. Zusätzlich sehen Sie auf der x-Achse eingezeichnet die Monate pro Jahr, also den Zeitrahmen in Jahren. Wir sehen also die Jahre 2013 bis 2014 und die Anzahl an Apheresen. Zweck dieser Grafik war es, zwei Dinge zu zeigen, einmal den Rückgang der Apheresesitzungen, die ein Patient gemacht hat, von ursprünglich einmal pro Woche herunter auf einmal alle zwei Wochen, und darüber hinaus die Auswirkungen der Apherese auf die LDL-Werte. Gemessen wurde das jeweils vor der Apherese. Nicht alle Patienten in der klinischen Studie wurden mit LDL-Apherese behandelt. Es gab auch einige Patienten, die eine Plasmaapherese bekommen haben; die sind in der Studie nicht mit abgebildet. Also von denjenigen, die eine LDL-Apherese erhalten haben, gibt es auch einige, bei denen die Frequenz der Apheresen zurückgegangen ist von circa einmal pro Woche auf manchmal einmal alle zwei Wochen bis hin zu einmal pro Monat. Es gibt auch einige Patienten in der Studie, bei denen die Apherese komplett beendet wurde. Das war danach, in der klinischen Studie, die die Sicherheit untersucht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Erst einmal vielen Dank für die Erläuterung. Für mich ist der Widerspruch nichtsdestotrotz nicht aufgehoben, weil in der Tabelle diese Patientin mit zwei Apheresen pro Monat angegeben ist. Wenn man das so interpretieren kann, wie Sie das gerade beschrieben haben, ergibt sich für mich ein ganz anderer wichtiger Punkt. Denn man sieht, dass in der Run-in-Phase vor der Lomitapid-Behandlung, und zwar kurz vor Ende der Run-in-Phase, die LDL-Apherese-Frequenz von einmal pro Woche auf zweimal pro Woche angehoben worden ist. Sie sehen diese beiden Angaben 15 in den Bezeichnungen 17 bis 23 auf der x-Achse. Die Angabe 15 bedeutet eine Apherese alle zwei Wochen. Dadurch ist passiert, dass Sie von einer Einstellung mit einer Apherese pro Woche, die vor der Apherese bei einem LDL-C-Cholesterin-Wert von ungefähr 300 mg/dl lag, beispielsweise zum Zeitpunkt 13, durch die Erniedrigung der Frequenz, nur noch eine Apherese alle zwei Wochen, vor Beginn der Lomitapid-Behandlung zum Zeitpunkt 21 auf einen Wert von über 600 mg/dl gegangen sind. Dann zeigen Sie als Differenz bei dieser individuellen Patientin durch die Lomitapid-Behandlung eine erneute Senkung auf einen Wert von wieder ungefähr 300 mg/dl, aber in einer Situation, wo Sie die LDL-Apherese auf einmal pro Woche gesetzt haben. Diese Abbildung zeigt ganz deutlich, dass der Effekt, den Sie bei dieser Patientin sehen, nicht durch die Lomitapid-Behandlung abgeleitet werden kann – das ist völlig unklar, man weiß es nicht –, sondern genauso gut durch eine erneute Erhöhung der

LDL-Apherese-Frequenz auf einmal pro Woche erzeugt werden kann. Das zeigt diese Abbildung, wenn man sie so interpretiert, wie Sie das gerade beschrieben haben.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Lassen Sie mich hier etwas klarstellen. Allen Patienten, die an der Phase-III-Studie teilgenommen haben und die Apherese durchgeführt haben, war nicht gestattet, Veränderungen in der Apheresefrequenz während der Run-in-Phase und auch später während der Eskalationsphase, der Dosierung von Lomitapid, durchzuführen. Das wäre eine ganz klare Verletzung des Protokolls gewesen. Keiner der beteiligten Patienten hat eine solche Protokollverletzung begangen. Die Veränderungen des LDL-Wertes nach Gabe von Lomitapid, während die Patienten auch Apherese bekommen haben, können ganz klar auf das Lomitapid zurückgeführt werden. Wir haben eine zusätzliche Analyse auf Bitten des G-BA durchgeführt, bei der wir einen Vergleich zwischen Lomitapid und der Wirksamkeit der Apherese durchgeführt haben. Wir haben hierzu historische Daten der Patienten herangezogen, die eine Apherese bekommen haben. Wir haben also die medizinischen Akten eingesehen und haben versucht, herauszufinden, wie die LDL-Werte dieser Patienten aussahen, bevor sie Apherese erhalten haben, und waren so in der Lage, die Wirksamkeit der Apherese zu bewerten. Ich denke, in Ihrer Frage haben Sie sich auf die Baseline vor Beginn der Apherese bezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Vogt, Sie hatten eine Ergänzung dazu?

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Ich würde gerne einen anderen Aspekt kurz hereinbringen: Vergleich Apheresetherapie und Medikament, auf den vorletzten Punkt bezogen, die LDL-Last betreffend. Der Vorteil eines Medikaments, das jede Woche eingenommen wird, ist natürlich auch, dass die LDL-Ziellast über die ganze Woche niedriger liegt, weil wir die ganze Woche über einen niedrigeren Wert haben und nicht nur für eine kurze Zeit, den die Apherese bewirkt. – Das wollte ich ergänzen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Der erste Punkt zu Ihren Angaben zur Run-in-Phase. Sie haben sich gerade in zwei Äußerungen direkt widersprochen. In Ihrer vorletzten Äußerung haben Sie den Verlauf der Apheresefrequenz dieser Patientin dargestellt und haben beschrieben, dass sie zunächst einmal pro Woche behandelt wurde, dann einmal alle zwei Wochen. Das wird man im Wortprotokoll nachlesen können. Das haben Sie so beschrieben. Jetzt sagen Sie, in der Run-in-Phase hätte keine Anpassung stattfinden dürfen. Für mich gibt es nach wie vor erstens einen Widerspruch innerhalb Ihrer Stellungnahme zwischen Abbildung 1 und der Tabelle 2, aber umso mehr jetzt noch einen Widerspruch zwischen Ihrer letzten Äußerung und Ihrer vorletzten Äußerung. Wenn Ihre vorletzte Äußerung richtig war – man kann das anhand dieser Verläufe durchaus als plausibel ansehen –, dann wäre unklar, ob der Effekt bei dieser individuellen Patientin, den Sie hier sehen, zwischen dem Zeitpunkt nach Ende der Run-in-Phase sowie einem Zeitpunkt unter Behandlung von Lomitapid auf Lomitapid zurückzuführen ist oder ob der auf die erneute Erhöhung der Frequenz der LDL-Apherese zurückzuführen ist. Sie waren nämlich am Ende der Run-in-Phase bei zweiwöchentlich und sind jetzt bei wöchentlich.

Nur zur LDL-C-Last noch einmal. Was diese Abbildung auch zeigt, ist – deswegen ist diese LDL-C-Last so wichtig –, dass Sie in den Talspiegeln keinen wesentlichen Unterschied zwischen einer Behandlungssituation ohne Lomitapid und mit Lomitapid sehen. Für die Gesamtbeurteilung der LDL-C-Last ist natürlich der gesamte Verlauf erforderlich. Sie sehen einen Unterschied in den Peaks. Ob der darauf zurückzuführen ist oder nicht, haben wir gerade diskutiert. Aber Sie sehen praktisch keinen Unterschied in den Talspiegeln. Deswegen ist für die Beurteilung, welches Ausmaß von einer LDL-C-Reduktion erreicht worden ist, diese Betrachtung so erforderlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sumeray, bitte.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Lassen Sie mich eine Sache klarstellen. Ich muss mich dafür entschuldigen, dass ich beim Erklären dieser Grafik vorhin einen Fehler gemacht habe. Wenn Sie sich die Grafik anschauen, dann sehen Sie ganz oben einen Pfeil. An diesem Pfeil steht: wöchentliche Lipoproteinapherese. Das heißt, es findet über die gesamte Grafik hinweg keine Veränderung in der Frequenz der Apherese statt bei der Erhebung der LDL-Werte. Die Veränderungen ergeben sich ausschließlich durch die Gabe von Lomitapid. Das sehen Sie an dem Pfeil unten an der Grafik, wo Sie sehen können: 5 mg pro Tag Lomitapid-Zugabe und später die Steigerung auf 10 mg pro Tag Lomitapid-Gabe. Diese Grafik dieser individuellen Patientin belegt also die Veränderung des LDL-C-Wertes, die niedrigeren Peaks nach Beginn einer Lomitapid-Gabe, während der gesamten Behandlungsphase der Studie. Während dieser gesamten Phase, sowohl während des Run-ins als auch während der gesamten Studienphase, hat sich die Frequenz der Apherese nicht verändert. Da ist auch diese Patientin keine Ausnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal, Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wirklich die allerletzte Nachfrage. Ich habe diesen Pfeil mit der wöchentlichen Apherese durchaus gelesen. Wenn Sie den aber so sehen, dann ist das ein Widerspruch zu Ihrer Tabelle 2 aus dem Studienbericht, wo Sie sagen, für diese Patientin Apherese alle zwei Wochen. Wenn Sie das hier als wöchentliche Apherese sehen, haben Sie eine Run-in-Phase von elf Wochen. Ihre Run-in-Phase dauert aber sechs Wochen, weil Sie nämlich elf Apheresen bis zum Beginn der Lomitapid-Behandlung haben. – Ich glaube, man muss das jetzt hier nicht weiter diskutieren. Diese Abbildung ist in sich widersprüchlich, und diese Abbildung ist widersprüchlich zu Ihrer Tabelle 2. Ich befürchte, man wird das hier nicht auflösen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Helk, bitte. Vielleicht lösen Sie es ja auf. Diese eine Patientin hat nun schon fast eine übergebührende Aufmerksamkeit bekommen. Aber das zeigt, dass der Patient im Mittelpunkt steht. – Bitte schön.

Frau Dr. Helk (Aegerion): Aufklären kann ich das leider nicht, aber abkürzen. Die Angabe in der Tabelle ist aus den Patient Narratives in der Studie, und die Abbildung ist entsprechend aus dem veröffentlichten Paper. Ob das dieselbe Patientin ist, können wir gerne nachprüfen, und das nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen das Angebot an. Vielleicht war es eine fremde Frau. Das ist dann natürlich ganz dramatisch. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich bin jetzt etwas verwirrt. Ich würde gerne wissen: Wie ist in der Studie 005 die Apherese? In der IQWiG-Bewertung steht: in stabiler Frequenz. Nach welchen Kriterien wurde die Apherese gegeben? Das ist nicht ganz klar, auch nicht aus Ihren Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Um das zu erklären: Die Apheresefrequenz wurde so beibehalten, wie die Patienten sie schon vor Beginn der Teilnahme an der Studie hatten. Das heißt, unterschiedliche Patienten hatten unterschiedliche Apheresefrequenzen als Teil ihrer normalen Versorgung. Diese Apheresefrequenz wurde während der Run-in-Phase und während der Behandlungsphase nicht geändert.

Um noch etwas zur Run-in-Phase zu sagen: Die Run-in-Phase musste mindestens sechs Wochen betragen. Das klärt vielleicht auf, weswegen Sie von elf Wochen Run-in-Phase gesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Die Apheresefrequenz wurde während der Studie konstant gehalten, zumindest weitgehend; ab Woche 26 konnte sie vermindert werden. Aber es war nie Ziel der Studie, zu schauen, ob die Apheresefrequenz verringert werden kann? Das hätte auch ein Ziel einer Studie sein können.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Es stimmt, das Ziel der Studie war nicht, die Reduzierung des LDL-C-Wertes durch Veränderung der Apheresefrequenz zu untersuchen und festzulegen. Wichtig war uns, dass es keine Veränderung in der Apheresefrequenz gab. Denn wir mussten sicher sein, dass alle Veränderungen beim LDL-Wert sich aufgrund des Medikaments ergeben und nicht aufgrund einer geänderten Apheresefrequenz. Allerdings haben wir in einer Nachfolgeuntersuchung, die wir als Teil der Ergebnisse dieser Studie beigelegt haben, Veränderungen der Apheresefrequenz gesehen, und zwar haben dort die Ärzte innerhalb ihres Verantwortungsbereichs selbst entscheiden können, ob sie die Apheresefrequenz bei den Patienten ändern, wenn sie der Meinung waren, dass ein Patient einen Vorteil aus einer veränderten Apheresefrequenz ziehen würde. Wir waren der Meinung, dass es wichtig war, dies zu den Ergebnissen hinzuzufügen, um zu zeigen, dass das innerhalb der ärztlichen Entscheidung lag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich wollte auch auf diese so im Mittelpunkt stehende Patientin hinaus. Wir haben unter uns über dieser Abbildung gegrübelt. Wir glauben eigentlich, dass die Beschriftung oben nicht stimmt, dass es doch alle zwei Wochen ist. Denn die Peaks sind genauso gleichmäßig angeordnet, dass man den Eindruck hat, es ist immer alle zwei Wochen ohne Veränderung der Frequenz. Vielleicht könnten Sie das doch noch klären, damit wir sicher wissen, was wir hier zu sehen haben.

Ich habe noch eine andere Frage. Ich hatte Sie vorhin schon gefragt: Wie ist die Aussagekraft der LDL-Konzentration? Es ist schon ein Kriterium für den Erfolg der Therapie, wenn die Ausgangswerte vor der LDL-Apherese niedriger sind, wie sich das hier auch darstellt. Nun zeigt sich, dass die niedrigsten Werte, die dann gemessen worden sind, alle gleich bleiben. Wie erklärt man das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sumeray. Er muss heute sein Geld mühselig verdienen, der Dolmetscher auch. Dann hat sich der Flug gelohnt.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Ich kann Ihnen mit Sicherheit sagen, dass kein Patient mit Apherese während der Run-in-Phase, während der Wirksamkeitsphase der Studie die Frequenz der Apherese irgendwie geändert hat. Das ist Teil des Protokolls der Studie. Dieses Protokoll wurde nicht geändert. Diese eine individuelle Patientin, die wir hier auf der Grafik betrachten, wurde von einem italienischen Prüfarzt separat noch einmal berichtet. Diese Daten zeigen meiner Meinung nach die Veränderung der LDL-C-Werte vom Peak bis zum Tal während konstanter Aphereseabgabe vor und nach Beginn der Behandlung mit Lomitapid.

Was die niedrigsten LDL-C-Werte angeht, die Sie angesprochen haben, so bin ich mir nicht ganz sicher, ob ich die Frage richtig verstanden habe. Aber ich denke nicht, dass die alle gleich sind, dass die Talwerte, die niedrigsten Werte, alle gleich sind. Wahrscheinlich liegt das mit an der Skala dieser Grafik, an der Größenordnung. Es ist relativ schwierig, zu sagen, ob hier 3 mg/dl, 5 mg/dl oder 10

mg/dl Unterschied bestehen. Wir müssten eine kleinere Skala haben, sodass wir die Unterschiede von 100 mg/dl bis 200 mg/dl wirklich unterscheiden könnten bei diesen niedrigen LDL-C-Werten.

Den LDL-C-Wert haben wir immer direkt vor Beginn einer Apherese bei dem jeweiligen Patienten erhoben. Wir waren auch der Meinung, dass es relevant wäre, die Gesamt-LDL-Last zwischen den jeweiligen Apheresen über die Studie hinweg zu erheben. Aber ebenso waren wir der Meinung, dass die Daten im Peak vor einer Apherese ebenfalls ein wichtiges Aussagekriterium für die Wirksamkeit des Medikaments hinsichtlich der Reduzierung von LDL-C darstellten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Vogt, erklären Sie uns jetzt bitte das Bild. Sie dürfen es auch bunt malen, wenn es der allgemeinen Verständlichkeit hilft. Anschließend hat Frau Wenzel-Seifert noch eine Nachfrage zu der Abbildung 1. Dann möchte ich die Abbildung 1 hier in der Diskussion endgültig verlassen, weil ich mittlerweile glaube, dass wir ein bisschen redundant werden in dem ewigen Wiederholen allgemeiner Ungewissheiten oder allgemeiner Gewissheiten. – Bitte schön.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Ich habe das Bild leider nicht vorliegen. Aber ich wollte es bunt machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie hatten sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Ich wollte aus Sicht der Klinik darstellen. Ich habe einen Patienten, der mit Lomitapid behandelt wird, der vorher einmal pro Woche zur Apherese gekommen ist, mit dem Wert 250 mg/dl bis 300 mg/dl begonnen hat und jetzt, seit Lomitapid, knapp unter 100 mg/dl liegt, so dass wir die Frequenz reduzieren konnten. Die Post-Apherese-Werte liegen im echten Leben niedriger als die Post-Apherese-Werte ohne Lomitapid.

Zur Technik der Apherese muss man vielleicht noch wissen, dass die Absenkung umso höher ist, je höher der Ausgangswert ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich habe keine Frage mehr zu dieser Kurve.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Toll.

Frau Wenzel-Seifert: Aber es gibt auch eine Abbildung 1 aus dem IQWiG-Report. Diese Abbildung auf Seite 18 der IQWiG-Bewertung zeigt einen relativ gleichmäßigen Anstieg zwischen dem Basalwert, der nach der Apherese erreicht wird, und dem Wert, der kurz vor der nächsten Apherese besteht. So sagt die Differenz aus diesen beiden Werten schon etwas darüber aus, wie die Werte dazwischen liegen. Man kann über die Differenz dieser beiden Werte abschätzen, wie groß die LDL-Burden ist. Das Ziel meiner Frage ist, zu erfahren: Wäre es wirklich notwendig gewesen, lauter Zwischenpunkte zu bestimmen, was ja doch eine Belastung für die Patienten bedeutet und vielleicht schwierig zu erheben ist? Kann man nicht anhand dieser Kurvenführung, anhand der beiden Werte, dem Maximalwert und dem Minimalwert, abschätzen, wie die Belastung zwischen den beiden Apherese-Behandlungen aussieht? Das ist vielleicht eine Frage an Frau Vogt.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Ganz richtig. Das ist das, was ich am Anfang gesagt habe. Die einzige Rechnung, die wir dazu haben, die Grundformel, um den Mittelwert über die Woche zu berechnen, ist aus Daten generiert, denen eine zweiwöchige Apherese zugrunde liegt. Das heißt, dass wir die nicht

für die wöchentliche Apherese haben. Aber es ist ganz richtig: Diese Abbildung zeigt ganz bildlich, wie der Wert über die Woche liegt. Wir brauchen das bei den Patienten nicht jeden Tag zu messen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist die Frage damit beantwortet?

(Frau Wenzel-Seifert: Ja!)

Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wir sehen noch ein bisschen Klärungsbedarf hinsichtlich der Festlegung der Vergleichstherapie und der Kalkulation. Zwei Punkte dazu. Den einen möchte ich aufgreifen nach den ausführlichen Diskussionen zuvor zu der Häufigkeit der Apherese. Wir haben das in unserer Stellungnahme letztes Jahr schon angebracht, auch dieses Jahr. Es scheint wohl durchaus Patienten zu geben, die man häufiger als einmal die Woche behandelt. Das geht aber aus dem Beschluss des G-BA vom letzten Jahr so nicht hervor. Das heißt, dort ist als maximale Frequenz einmal pro Woche festgehalten worden. Da wäre die Frage an die klinischen Experten, inwiefern eine häufigere Gabe bei der Kalkulation der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen wäre. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt betrifft die Festlegung der Vergleichstherapie für die zweite Teilpopulation, maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung. Hier geht es um die Patienten, die diese Therapie noch nicht ausgeschöpft haben. Dazu gibt es eine gegenteilige Position im Modul 3 des Herstellers, inwiefern diese Patienten im Regelfall der Versorgung so weit anzutreffen sind. Für uns stellt sich die Frage ebenfalls – die wäre vielleicht von den klinischen Experten zu beantworten –, welche Relevanz dieser Anteil für die Versorgung hat, inwiefern bei der Berücksichtigung der Vergleichstherapie diesem Anteil Rechnung zu tragen ist, ob dazu überhaupt eine solche Festlegung der Vergleichstherapie notwendig ist, wenn dieser Anteil so marginal wäre. Insbesondere ergeben sich folgenreiche Konsequenzen für die Erstattungsbetragsverhandlungen, weil die beiden Teilpopulationen im Beschluss nicht getrennt werden konnten, was natürlich zu einer Unklarheit führt, wie groß diese Anteile jeweils sind. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rasch. Der Patient steht im Mittelpunkt. Damit sind wir endlich beim zentralen Thema, nämlich bei den Kosten. Wer von den Klinikern möchte die Frage beantworten: Apherese, wie häufig ist das, gibt es Fälle, dass die Patienten zweimal pro Woche eine Apherese bekommen, wie relevant ist die zweite Gruppe? Vielleicht eine kurze Einschätzung dazu. – Herr Professor Beil.

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): In der Regel bei Homozygoten einmal pro Woche. Das ist das, was angestrebt wird. Wir machen das nicht häufiger. Es gibt aber Zentren, die das zweimal pro Woche machen, bei einigen selektiven Patienten, in der Regel einmal pro Woche. Das ist als Grundtherapie so akzeptiert. Für medikamentöse Therapie – das hatte ich vorhin schon dargestellt –: Statine in der Regel, wenn es geht, Variation zwischen 6 und 20 Prozent, je nach Gendefekt. Cholestyramin: Wer das schon einmal gemacht hat, sechs Beutel einer Substanz pro Tag zu sich zu nehmen, wird wissen, dass man es bei gutmütigen Patienten auf zwei Beutel pro Tag bekommt, oder sechs Tabletten Cholestagel pro Tag, was in der Regel nicht in dieser Form toleriert wird. Erfahrungsgemäß wird Ezetimib als Zusatztherapie als Standard gut therapiert einmal pro Tag. – Das wäre meine Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Rasch? – Bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Das beantwortet nicht ganz meine Fragestellung. Die ging eher in die Richtung, welchen Anteil die noch nicht maximal behandelten Patienten in der Versorgung spielen, sozusagen an der Grundgesamtheit aller Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Beil.

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): Die Patienten werden meines Wissens alle in spezialisierten Zentren therapiert. Allen wird diese Therapie angeboten. Die Wahrscheinlichkeit, dass sie nicht therapiert werden, ist bisher sehr gering. Ich kenne keinen solchen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, klare Aussage. – Dann Frau Wegmann.

Frau van Bömmel-Wegmann: Sie sind zu Beginn der Anhörung schon einmal auf die Registerstudie eingegangen. Meinem Verständnis nach sollten in diesen Registerdaten vor allem Daten zur Sicherheit erhoben werden. Könnten Sie zusammenfassen, welche neuen Erkenntnisse es hier gegeben hat, vor allem im Hinblick auf die schweren Einschränkungen der Leberfunktion, wie viele Patienten hier betroffen sind und wie mit diesen Patienten weiter vorgegangen wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Wie gesagt, wir haben ein Register, und wir ermutigen alle Ärzte, die Patienten mit Lomitapid behandeln, dass sie ihre Patienten in dieses Register eingeben. Wir haben über das Register jetzt Daten über ein Jahr zusammengetragen und haben jüngst diese Daten analysiert. Ich kann also sagen, dass das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden, sich aufgrund der Daten aus dieser Registerstudie als konsistent erwiesen hat und mit dem übereinstimmt, was wir in der klinischen Studie auch beobachtet haben. Es gibt also keine weiteren Sicherheitssignale oder weiteren Sicherheitsaspekte, die wir identifiziert haben.

Was spezifisch die Lebertoxizität anbelangt, so werden die Patienten überwacht. Es werden Leberfunktionstests durchgeführt. Die Ärzte sind angewiesen, die Medikamentendosis zu verändern, wenn die Leberenzyme eine gewisse Grenze überschreiten. Es gibt jedoch keinen einzigen Fall, bei dem wir ein Leberversagen beobachtet haben oder eine anderweitige Schädigung der Leber. In keinem Fall haben wir das für Bilirubin oder mit den alkalinen Phosphaten gesehen. Auch bei den Patienten, bei denen Leberstörungen aufgetreten sind, waren das meist asymptotische Anstiege bei der Konzentration der Leberenzyme. Diese Patienten konnten jedoch erfolgreich gemanagt werden, indem die Dosierung des Medikaments zurückgefahren wurde oder die Gabe des Medikaments komplett eingestellt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, eine Nachfrage dazu.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben in Ihrer Stellungnahme den Punkt adressiert, dass wir in unserer Bewertung bemängelt haben, dass Sie die LOWER-Studie nicht explizit in die Bewertung eingeschlossen hatten. Uns ging es gar nicht um eine Metaanalyse, sondern zunächst einmal darum: Die Studie erfüllt die Einschlusskriterien, und aus unserer Sicht hätte sie dargestellt werden sollen. Auch in Ihrer Stellungnahme haben Sie keine Angaben zu den Patienten separat mit LDL-Apherese gemacht. In Ihrer Stellungnahme stellen Sie die Qualität Ihres Registers selbst infrage. Sie sagen, es gibt eine geringere Auswertungsqualität, es gibt eine geringere Erhebungsqualität, und Sie beschreiben, dass die Dosierung der Patienten innerhalb des Registers weit unterhalb der Dosierung in der Studie 005 liegt,

weil im Gegensatz zu den Empfehlungen in der Fachinformation viel vorsichtiger titriert wird. Meine konkrete Frage, darauf aufbauend, was vonseiten der GKV gerade gefragt worden ist: Halten Sie unter diesen Voraussetzungen das Register überhaupt für aussagekräftig bezüglich Sicherheitsdaten, wenn viel geringer dosiert wird, als in der Fachinformation vorgesehen ist, und Sie selber die Erhebungs- und Auswertungsqualität des Registers infrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Die Qualität der Datenerhebung im Register ist gut. Es gibt jedoch Unterschiede zwischen den Studien und dem Register, was die Details angeht und was auch die Quantität der Daten angeht und was ebenso den Umgang hinsichtlich der Verifizierung der Quelldaten angeht. Im Register ist dies einfach nicht so möglich wie in klinischen Studien, aufgrund der Vielzahl der Orte. Deswegen ist es nicht möglich, Überprüfer zu den jeweiligen Orten zu schicken, die so häufig wie in dem Setting einer klinischen Studie alle Datenpunkte überprüfen. Ein Register wird sich immer von einer klinischen Studie unterscheiden. Wir haben in dem Register den Fokus darauf gerichtet, dass Sicherheitsinformationen erhoben werden, die auf jeden Fall verlässlich sind, aber eben weniger detailliert als in einer klinischen Studie, die jedoch eher den klinischen Alltag widerspiegelt, aber eben nicht so sehr das artifizielle Umfeld, das sich in einer klinischen Studie ergibt, aufgrund der Tatsache, dass in einer klinischen Studie eben ein Protokoll befolgt wird, hauptsächlich auch hinsichtlich der Dosierung des Medikaments. Im klinischen Alltag können die Ärzte nach eigener Entscheidung die Dosis erhöhen, je nach Bedarf bei den Patienten. In den klinischen Studien werden die Prüfärzte angewiesen, immer so hoch wie möglich und so weit sie können zu titrieren, ohne dabei die Sicherheit der Patienten zu beeinträchtigen. Ein Register ist sehr nützlich hinsichtlich der Widerspiegelung der Realität eines klinischen Alltags. Wir erhalten da Informationen über die Sicherheit und über die Wirksamkeit unseres Medikaments, so wie es im klinischen Alltag eingesetzt wird. Das ist für das Unternehmen die einzige Möglichkeit, um die Sicherheit und Wirksamkeit unseres Medikaments außerhalb der künstlichen Studienrealität zu beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu, Herr Professor Beil. Danach erhält Herr Mayer das Wort. Dann würde ich aber darum bitten, dass wir einen Cut machen. Denn wir haben schon seit einer Stunde Kundschaft vor der Tür.

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): Für diese Art von Medikamenten und für diese Patientengruppe ist es etwas anderes als die normalen Register versus klinische Studien. Denn in der Praxis bedeutet dies, dass diese Patienten so selten sind, dass sie in den klinischen Besprechungen, die wöchentlich bei uns stattfinden – in München vielleicht zweiwöchentlich, ich weiß es nicht –, immer besprochen werden bezüglich möglicher Nebenwirkungen. Das ist ein fundamentaler Unterschied zu anderen Medikamenten, die eingesetzt werden; denn deren Nebenwirkungen können die Assistenten von sich aus regeln. Insofern besteht für diese Patienten, da sie in Spezialzentren betreut werden, eine besondere Aufmerksamkeit, die mit der klinischen Aufmerksamkeit in Studien vergleichbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Professor Beil hat meine Frage fast beantwortet. Mir war nicht so ganz schlüssig, dass gerade bei dieser seltenen Erkrankung, die nur in Zentren behandelt wird, sich eine klinische Studie so maßgeblich unterscheiden sollte von der klinischen Realität, weil die Patienten eben so selten sind und weil sie in Zentren behandelt werden, sodass ich die Datenqualitätsreduktion hier

nicht so richtig verstehen kann. Ich kann Ihnen zustimmen: Die Real-Life-Daten sind extrem wichtig. Aber wenn sie, wie eben bestätigt, hauptsächlich in Zentren behandelt werden und auch nicht so häufig vorkommend, müsste die Datenqualität eigentlich besser sein oder besser möglich sein. Die Monitore, wie Sie eben sagen, müssen nur wenige Zentren ansteuern und können gebündelt die seltenen Patienten erheben. So ganz verstanden habe ich die Datenqualitätsreduktion der Real-Life-Daten nicht.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Ich möchte noch einmal hervorheben, dass das Register mit sehr hoher Qualität betrieben wird und dass diese hohe Qualität konsistent ist auch hinsichtlich der hohen Standards, die für Register gelten. Die Qualität der Daten sollte verlässlich sein für die Behandlung einer solch seltenen Krankheit. Die Anzahl der Patienten, die an der Phase-III-Studie zu homozygoter familiärer Hypercholesterinämie mitgemacht haben, war 29. Jetzt haben wir über 100 Patienten, die im Register sind. Unser Ziel ist es, mindestens 300 Patienten aufzunehmen. Wir erwarten sogar noch mehr. Damit wir das machen können, müssen wir natürlich an sehr viele Orte gehen, müssen mit sehr vielen Prüfärzten zusammenarbeiten, da jeder Arzt meist nur ein oder zwei Patienten mit dieser Krankheit behandelt. Das heißt, aufgrund der geografischen Verteilung der Zentren kann ein Register nie so gemanagt werden wie eine klinische Studie. Aber wir werden alles tun, was wir können, um jeden Arzt, der einen solchen Patienten behandelt, aufzufordern und zu ermutigen, seinen Patienten in das Register einzutragen. Wir konzentrieren uns auf die Qualität der Daten, obwohl dies anstrengender ist als das Durchführen einer klinischen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich will dazu nur anmerken, ich finde es sehr löblich, dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner eigenen Stellungnahme auf das Faktum hingewiesen hat, dass es in der Tat nachvollziehbare Unterschiede zwischen einer klinischen Studie und einem Register gibt. Er hat drei Punkte benannt. Gelegentlich werfen wir pharmazeutischen Unternehmern vor, sie würden Äpfel mit Birnen vergleichen, weil Dinge miteinander verglichen werden, die nicht verglichen werden können. Hier wird ausdrücklich nach guter wissenschaftlicher Praxis darauf hingewiesen, dass das bestimmten Restriktionen und Limitationen unterliegt. Wir haben aber auch den Worten von Herrn Professor Beil entnommen, dass – das wird wahrscheinlich weltweit so sein – die Patienten üblicherweise nicht von jedem Feld-Wald-und-Wiesen-Arzt behandelt werden, sondern dass hier eine spezialisierte Behandlung erfolgt, sodass man schon davon ausgehen kann, jedenfalls nach meiner Wahrnehmung, dass bestimmte Friktionen, die damit verbunden sein könnten, wenn es eine Allerweltsbehandlung wäre, hier jedenfalls in dieser Form nicht eintreten, dass zu erwarten ist, dass von den Ärzten, die die Patienten in das Register einschließen, die maximal gebotene Sorgfalt und das, was zu beachten ist, beachtet wird. Am Ende wird man sehen müssen, wenn die Ergebnisse da sind: Wie ist es tatsächlich gelaufen? Dann können wir uns über diesen Gap, der möglicherweise besteht, noch einmal unterhalten. Wir haben jetzt erst die Einjahresdaten. Es werden noch Schlussauswertungen folgen.

Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, zusammenzufassen. Ich würde darum bitten, die einzelne Patientin auszublenden; die haben wir hinlänglich behandelt. Dann würden wir das insgesamt zu würdigen haben. – Frau Casse.

Frau Casse (Aegerion): Danke an alle, dass Sie sich Zeit genommen haben, alle Argumente abzuwägen und die Diskussion mit uns zu führen. Zusammenfassend möchte ich daran erinnern, dass wir von einem einzigartigen Produkt sprechen, mit einer bestimmten Wirkweise und auch einer sehr beeindruckenden Wirkung in dieser kleinen, aber sehr wichtigen und sehr seltenen Population von HoFH-Patienten, wo alle anderen Behandlungsmöglichkeiten schon ausgeschöpft sind und die kardio-

vaskulären Schwierigkeiten, die diese Patienten haben, ihnen ein hohes Leid auferlegen. Daher möchten wir Sie bitten, den Zusatznutzen von Lomitapid anzuerkennen und dieser kleinen Gruppe von Patienten eine neue Hoffnung auf Verlängerung ihres Lebens zu geben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Ganz herzlichen Dank an Sie alle, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Es war eine relativ spannende Diskussion. Wir werden das, was hier vorgetragen worden ist, abzuwägen haben. Das wird selbstverständlich in unsere Entscheidung einfließen. Danke, dass Sie da waren, danke ausdrücklich an die ganz hervorragende Übersetzung. Ich denke, es war wirklich sehr gut, wie das übertragen worden ist. Guten Nachhauseweg! Schönen Tag noch!

Schluss der Anhörung: 12.02 Uhr