

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Evolocumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Januar 2016
von 10.03 Uhr bis 11.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Fraass
Herr Dr. Kropff
Herr Dr. Grajer
Herr Dr. Michailov

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

Frau Dr. Art
Frau Dr. Helk

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

Herr Burgardt
Frau Marquardt

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmerin für die **LMU Klinikum der Universität München**:

Frau Dr. Vogt

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

Herr Prof. Dr. Lorkowski

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

Herr Prof. Dr. Klör
Herr Prof. Dr. Grützmaker

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

Herr Prof. Dr. Laufs
Herr Prof. Dr. Nowak

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

Herr Dr. Mahn
Herr Volz

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

Herr Gebhardt
Herr Prof. Dr. Paar

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmerin für das **Stoffwechsel-Centrum der Charité Berlin**:

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

Angemeldeter **Einzelsachverständiger**:

Herr Prof. Dr. Klose

Angemeldete Teilnehmer für die **DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen**:

Frau Dr. Otte
Herr Prof. Dr. März

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute Anhörungstermin im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens frühe Nutzenbewertung Evolocumab. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Dezember 2015, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind. Ich muss die für das Protokoll jetzt alle aufzählen. Stellung genommen haben zum einen – das ist klar – Amgen als pharmazeutischer Unternehmer, weiter CholiCo e. V., Aegerion Pharmaceuticals und gemeinsam eine Anzahl ausgewählter Lipid-Ambulanzen, namentlich Frau Professor Dr. Gouni-Berthold, Köln, Herr Professor Dr. von Eckardstein, Zürich, Herr Professor Dr. Klose, Bremen, Frau Dr. König, Bremen, Frau Dr. Otte, Münster, Herr Professor Dr. Parhofer, München, Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen, Berlin, Herr Professor Dr. Steinmetz, Andernach, Frau Dr. Vogt, München, Herr Professor Dr. Weingärtner, Oldenburg, Herr Professor Dr. Windler, Hamburg. Eine Stellungnahme abgegeben haben ebenfalls Pfizer Pharma GmbH, DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., die Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, der Verband der forschender Arzneimittelhersteller, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die DGFF, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die DGK und Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Von den Stellungnehmern sind anwesend Herr Dr. Grajer, Herr Dr. Fraass, Herr Dr. Kropff und Herr Dr. Michailov von Amgen, Frau Dr. Art und Frau Dr. Helk von Aegerion, Herr Burgardt und Frau Marquardt vom BPI, Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Wieland von der DDG, Frau Dr. Vogt vom LMU Klinikum der Universität München, Herr Professor Dr. Lorkowski von der DGAF, Herr Professor Dr. Klör und Herr Professor Dr. Grützmaker von der DGFF, Herr Professor Dr. Laufs und Herr Professor Dr. Nowak von der DGK, Herr Dr. Mahn und Herr Volz von Pfizer, Herr Professor Dr. Paar und Herr Gebhardt von Sanofi, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa, Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen, Herr Professor Dr. Klose sowie Frau Dr. Otte und Herr Professor Dr. März für die DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst ein geschäftsleitender Hinweis, den Sie alle kennen. Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Vor diesem Hintergrund bitte jeweils Namen, entsendende Institution, pharmazeutisches Unternehmen nennen, das Sie vertreten, und das Mikrofon benutzen.

Wir werden uns heute relativ intensiv mit der Dossierbewertung des IQWiG beschäftigen müssen. Für mich stellen sich zwei, drei grundsätzliche und dann auch zwei, drei konkrete Fragen. Zum einen geht es um den Stellenwert des LDL-C und seine Patientenrelevanz und die Frage, ob es sich für die hier in Rede stehenden Populationen um ein valides Surrogat handelt. Was ist nach 12 Wochen Studiedauer ableitbar? Welche Endpunkte werden in den laufenden Studien zum kardiovaskulären Outcome erhoben? Wann ist mit Ergebnissen zu rechnen? Dies ist relativ wichtig für die Frage der Befristung. Mit Blick auf die von den Fachgesellschaften abgegebenen Stellungnahmen, die uns vorliegen: Für welche der unterschiedlichen Patientengruppen wird hier bei dem in Rede stehenden Wirkstoff ein echter Medical Need gesehen? Das ist für mich eine ganz wichtige Fragestellung, denn ich glaube, ohne dem Ergebnis der Anhörung vorgreifen zu wollen und zu können: Hier nach dem Motto anzutreten, alle, die ein Cholesterinproblem haben, versorgen wir mit dieser Wirkstoffklasse, wäre sicher nicht nur unökonomisch, sondern wahrscheinlich auch medizinisch nicht angezeigt. Mir geht es darum, dass wir heute versuchen, vielleicht eine Patientengruppe zu definieren, bei der man sagen kann, da gibt es trotz aller Unwägbarkeiten möglicherweise eine medizinische Notwendigkeit, um eine

Behandlungsoption für diese Patienten zu erhalten. Das sind die Punkte, die mich in erste Linie interessieren würden. Dem steht natürlich nicht entgegen, dass vonseiten der Bänke und der Stellungnehmer noch andere Punkte in den Fokus gerückt werden.

Ich würde vorschlagen, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also Amgen, die Möglichkeit geben, zwei, drei aus seiner Sicht wichtige Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG zu sagen, und dass wir dann in ein munteres Frage-und-Antwort-Spiel eintreten. Wer möchte für Amgen beginnen? – Herr Dr. Kropff, bitte schön.

Herr Dr. Kropff (Amgen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, während dieser Anhörung die wesentlichen offenen Punkte dieses Verfahrens, die Sie alle schon angesprochen haben, die sich auch mit den Dingen decken, die wir gern diskutieren würden, mit den Anwesenden diskutieren zu können. Zunächst möchte ich meine Kollegen und mich kurz vorstellen: Dr. Grajer ist der Leiter Marktzugang und Erstattung, Dr. Michailov ist Arzt und Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie und Autor des Nutzendossiers, Dr. Fraass ist Internist und Abteilungsleiter Kardiologie und Nephrologie bei Amgen, ist langjährig auch international in Planung und Durchführung des Evolocumab-Studienprogramms involviert, und ich selber, Stefan Kropff, bin Arzt und Medizinischer Direktor bei Amgen.

Wir sprechen heute zu Evolocumab, Handelsname Repatha, einem monoklonalen Antikörper gegen PCSK9, dessen zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel erst 2003 entdeckt wurde. Nur 12 Jahre später, also Mitte letzten Jahres, kam mit Repatha die erste zielgerichtete Therapie in die Klinik, die zusätzlich zu maximaler Statintherapie eine LDL-Senkung um über 60 Prozent erreicht, bei Sicherheit auf Placeboniveau. In diesem Jahr erwarten wir bereits die Ergebnisse einer sehr großen Outcome-Studie. Somit sprechen wir heute zu einem sicher besonderen Erfolg translationaler Forschung. Über 1.200 Patienten aus Deutschland waren am klinischen Programm zu Evolocumab beteiligt.

Wir nehmen kurz Bezug auf die Studienlaufzeit der pivotalen Studien des Dossiers – dem Hauptkritikpunkt des IQWiG – und schlagen vor, den Großteil der heutigen Diskussion auf die offen gebliebenen Punkte zu fokussieren.

Dazu vier Thesen vorab: Erstens. LDL-C-Senkung ist ein valider, patientenrelevanter Endpunkt. Zweitens. Es gibt eine Versorgungslücke mit Bedarf an hochpotenten Lipidsenkern zusätzlich zu bisherigen Optionen. Drittens. Repatha kann diese Lücke schließen. Viertens. Repatha bietet einen Zusatznutzen – insbesondere für eine pragmatisch definierbare Hochrisikopopulation. Dieser sollte auch schon vor dem Vorliegen der Outcome-Daten anerkannt werden

Zunächst zur Dauer der pivotalen Studien zu LDL-C. Das IQWiG kritisiert vor allem die mit 12 Wochen zu kurze Studienlaufzeit des pivotalen Programms und bezieht sich dabei auf eine EMA-Empfehlung von 2013. Diese schließt allerdings weiterhin die Möglichkeit von 3-Monats-Studien ein. Die Laufzeit der pivotalen Studien wurde explizit mit der EMA zusammen definiert und mündete in der bekannten Zulassung.

Wir bedauern, dass unser Dossier aus diesem formalen Grund inhaltlich nicht beurteilt wurde. Der Effekt von Repatha auf LDL-C tritt infolge der ersten Injektion umgehend ein – mit Maximum nach etwa zwei Wochen – und ist unter Langzeitgabe ohne Einschränkungen auch nach zwei Jahren noch voll erhalten. Die Langzeitwirksamkeit auf LDL-C und die Langzeitsicherheit sind dabei auch aus den im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme präsentierten Studien valide zu beurteilen. Es gibt also keinerlei Zweifel am umgehendem und dauerhaft anhaltenden Effekt von Repatha auf LDL-C.

Das IQWiG hat wegen der kritisierten Laufzeit eine „Prüfung der Patientenrelevanz einzelner Endpunkte ... nicht vorgenommen“. Wenn allerdings eine Studiendauer von 12 Wochen mit erhaltenem

Langzeiteffekt auf LDL-C als akzeptabel gilt, stellt sich die eigentliche Frage nach der Patientenrelevanz von zusätzlichen LDL-C-Senkungseffekten durch Repatha. Daher erlauben Sie uns, vier robust untermauerte Thesen vorzutragen.

Erste These: LDL-C-Senkung ist ein valider, patientenrelevanter Endpunkt.

An der unmittelbaren, kausalen Beziehung zwischen der Langzeitexposition gegenüber hohem LDL-C und dem Eintritt von kardiovaskulären Ereignissen bestehen keine begründbaren Zweifel. LDL-C-Senkung ist derjenige Surrogatparameter, der am besten und umfangreichsten für viele Therapieansätze untersucht wurde. Es ist daher auch weltweit bei Zulassungsbehörden, Fachgesellschaften, Wissenschaftlern und Klinikern akzeptiert. Outcome-Daten vor allem der Statinstudien haben die seit vielen Jahren bestehenden Zielwerte – < 100 mg/dl oder < 70 mg/dl – in Leitlinien etabliert.

Der G-BA hat LDL-C in der Vergangenheit bereits als patientenrelevant eingestuft: Den Entscheidungen zur Apherese und Ezetimib lagen jeweils LDL-Effekte, keine Daten zu Morbidität und Mortalität zugrunde. Auch in der kürzlich durch den G-BA erfolgten Bewertung der Sebelipase alpha wurde der Endpunkt LDL-C als patientenrelevant eingestuft und in der Bewertung berücksichtigt. In der Entscheidungspraxis hatte der Endpunkt LDL-C also durchaus schon Akzeptanz.

Es gibt auch Therapieansätze zur LDL-C-Senkung, die bisher keinen überzeugenden Nachweis einer Morbiditäts-/Mortalitätsreduktion erbracht haben: Fibrate, Nikotinsäure, Östrogene, CETP-Inhibitoren. Diese hatten entweder einen wenig ausgeprägten Effekt auf LDL-C, wiesen bedeutsame ungünstige Nebeneffekte auf, zum Beispiel Induktion von Bluthochdruck oder von Thromboembolien oder beides. Diese gescheiterten Ansätze stellen daher die LDL-Beziehung nicht infrage. Keines dieser Medikamente spielt klinisch eine wesentliche Rolle.

Statine funktionieren letztlich über die Hochregulation der LDL-Rezeptor-Dichte auf der Leberzelle, Ezetimib bekanntlich durch die gezielte intestinale Resorptionshemmung. Für beide Ansätze schlug sich die LDL-C Senkung auch in weniger kardiovaskulären Ereignissen nieder, bei Statinen auch in geringerer Mortalität.

Der Effekt von Repatha kommt ebenfalls durch eine erhöhte LDL-Rezeptor-Dichte auf Leberzellen zustande, zusätzlich zu den bereits erheblichen Statineffekten. Er übertrifft dabei den LDL-C-senkenden Effekt von Statinen und Ezetimib deutlich. Ein abträglicher Nebeneffekt, eine sogenannte Off-Target-Toxizität, ist bei Repatha bisher – auch unter langer Anwendung – nicht beschrieben worden.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist zudem die genetische Validierung, die für PCSK9 beobachtet wurde und die für keinen der eben genannten „gescheiterten“ Ansätze existiert: Patienten, die mit Mutationen, mit Minderung oder Verlust von PCSK9 geboren werden, die sich lebenslang auswirken können, zeigen sowohl geringere LDL-Spiegel als auch weniger kardiovaskuläre Ereignisse, Patienten mit Mutationen mit erhöhter PCSK9-Aktivität das genaue Gegenteil.

Wir sind daher der Auffassung, dass die LDL-C Senkung über diesen Wirkweg bereits ausreichend validiert ist und Grundlage eines Zusatznutzens sein sollte. Den definitiven Beweis, in welchem Ausmaß die Rate kardiovaskulärer Ereignisse durch Repatha gesenkt werden, erbringt die FOURIER-Studie: Diese läuft bereits seit drei Jahren, ist ereignisgetrieben und beobachtet 27.564 Patienten. Ergebnisse werden im zweiten Halbjahr dieses Jahres erwartet, also noch vor Abschluss dieses einjährigen AMNOG-Verfahrens. Wir sind hier also auf den allerletzten Metern. Schon jetzt weisen prospektiv geplante Sicherheitsanalysen gepoolter Ereignisse der pivotalen Programme beider verfügbarer PCSK9-Inhibitoren konsistent und unabhängig voneinander darauf hin, dass mit diesem Wirkansatz eine erhebliche Senkung der Rate der kardiovaskulären Ereignisse erreicht werden könnte.

FOURIER wird also die Quantifizierung des LDL-C-Effekts auf Outcomes erlauben, wobei aus unserer Sicht LDL-C bereits jetzt ausreichend validiert ist. Wir würden daher in diesem Verfahren eine Lösung für sachgerecht halten, die dieser Situation auch aus Patienten- und Arztsicht gerecht wird und eine Kontinuität in der Behandlung mit Repatha für Betroffene erlaubt.

Zweite These: Es gibt eine Versorgungslücke mit Bedarf an hochpotenten Lipidsenkern zusätzlich zu bisherigen Optionen.

Trotz rückläufiger Tendenz gehen 40 Prozent aller Todesfälle in Deutschland auch heute noch auf kardiovaskuläre Ereignisse zurück – etwa 1.000 pro Tag. Dazu kommen noch täglich etwa 1.500 nichttödliche Ereignisse, Infarkte und Schlaganfälle, mit bekanntlich teils dramatischen Folgen für Patienten und deren Angehörige, wie eingeschränkte Lebensqualität, Abhängigkeit, Pflegebedürftigkeit, Angst vor Folgeereignissen oder Sekundärkomplikationen.

Als modifizierbarem kausalem Risikofaktor für die Grunderkrankung kommt LDL-C eine besondere Rolle zu. Statine haben in den letzten 25 Jahren aufgrund ihrer Potenz den wesentlichen therapeutischen Fortschritt in der Patientenversorgung gebracht, sind generisch verfügbar und weit verbreitet.

Umso ernüchternder ist, wie viele Patienten in Deutschland trotz intensiver lipidsenkender Therapie die Zielwerte derzeit nicht erreichen können: über 45.000 Sekundärpräventionspatienten, für die das Leitlinienziel 70 mg/dl gilt, liegen zum Beispiel über 160 mg/dl. Dies ist insbesondere inakzeptabel bei Hochrisikogruppen wie den familiären Formen homozygoter oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die ihre Erstereignisse häufig vor dem 40. Lebensjahr erleiden, und Patienten mit Begleiterkrankungen, deren Risiko mit deren Anzahl an Ereignissen erheblich steigt. Eine besondere Gruppe sind die etwa 1.200 bis 1.500 Patienten, die derzeit mit LDL-C-Apherese behandelt werden, und die um ein Vielfaches größere Anzahl Patienten, die für dieses invasive und sehr teure Therapieverfahren nach den bestehenden Kriterien infrage kommen. Für diese Höchstisikogruppen besteht insbesondere ein dringender Handlungsbedarf für leitliniengerechtere Zielwerterreichung; zum ersten Mal überhaupt haben viele dieser Betroffenen mit Repatha die Chance, Leitlinienziele zu erreichen und ihr Risiko besser zu kontrollieren.

Dritte These: Repatha kann diese Lücke schließen.

Die Datenbasis zu Repatha ist bereits jetzt sehr umfangreich, über 6.000 Patienten aus pivotalen Studien liegen zugrunde. Das Bedeutende an diesem Datenset ist die große Konsistenz der Senkung von LDL-C, unabhängig von Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Komorbiditäten, Risikoprofil, Art und Intensität der Begleitmedikation sowie den Baseline-LDL-C-Werten. In der konsolidierten Safety-Datenbank liegt das Verträglichkeitsprofil von Repatha auf Placeboniveau. Es wurden keine neuen Toxizitäten beschrieben. Eine Überdosierung ist quasi unmöglich, Interaktionen mit anderen Medikamenten spielen keine Rolle, da keine Leberstoffwechsellagerung stattfindet, Abbau und Ausscheidung erfolgen weder über die Leber noch über die Niere. Bis heute sind keine neutralisierenden Antikörper bei Patienten, die Repatha erhielten, gefunden worden – ein Beleg für die Qualität des Antikörpers.

Die LDL-C-Effekte sind erheblich: eine Senkung im Durchschnitt um über 60 Prozent zusätzlich zu Statinen. Selbst bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie mit beträchtlicher LDL-Rezeptor-Dysfunktion werden im Schnitt noch 30 Prozent Senkungseffekt erzielt – das alles bei sehr guter Verträglichkeit. Für viele Hochrisikopatienten, die mit bisherigen Ansätzen nicht einmal in die Nähe von Zielwerten kommen konnten, ist dies sicher ein Durchbruch.

Wir sind daher fest davon überzeugt, dass die Einführung von Repatha in Deutschland unmittelbar nach Erteilung der Zulassung notwendig war, um den klaren therapeutischen Bedarf auch vor den

Outcome-Ergebnissen adressieren zu können und Zugang für schwerstbetroffene Patientengruppen zu ermöglichen.

Vierte These: Repatha bietet einen Zusatznutzen – insbesondere für eine pragmatisch definierbare Hochrisikopopulation –, dieser sollte auch schon vor dem Vorliegen der Outcome-Daten anerkannt werden.

Wir glauben, dass die beantragten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die drei im Dossier dargestellten und bewertbaren Patientengruppen auf Basis der LDL-C Senkung als valider, patientenrelevanter Endpunkt für diesen Wirkansatz gerechtfertigt sind.

Der definitive Beweis bezüglich Ausmaß des Effekts auf Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte wird mit der FOURIER-Studie noch vor Abschluss dieses einjährigen AMNOG-Verfahrens erbracht werden. Bis dahin wird ein zurückhaltendes Verschreibungsverhalten der Ärzte erwartet und die infrage kommenden Patienten mit Bedacht aus Hochrisikogruppen gewählt, trotz breiter Zulassung der EMA.

In unserem Dossier haben wir Vorschläge zu Patientengruppen mit dem höchsten Bedarf an zusätzlichen Therapien gemacht, bei denen das Abwarten der Outcome-Ergebnisse uns und vielen Ärzten als nicht vertretbar erscheint. Kurzgefasst sind das Patienten, die mit individuell ausgereizter Statintherapie und einem Hoch- oder Höchstisikoprofil immer noch weit entfernt von ihrem Zielwert bleiben, wie zum Beispiel Kandidaten für eine LDL-Apherese, Patienten mit heterozygoter oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Sekundärpräventionspatienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, Komorbiditäten und/oder erheblicher Erkrankungsdynamik.

Unsere vier Thesen zusammenfassend sind wir fest davon überzeugt, dass die LDL-C-Senkung ein valider, patientenrelevanter Endpunkt ist, ein erheblicher Bedarf an Zusatztherapien bei ausgereizten Statinpatienten ohne Chance auf Zielwerterreichung besteht, Repatha diesen Bedarf decken kann und einen Zusatznutzen wie im Dossier dargelegt auf Basis der erheblichen LDL-C-Effekte verdient.

Hiermit danken wir für die Möglichkeit, die Diskussion zu eröffnen, und freuen uns auf den Dialog mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kropff. – Eine Frage zu Beginn von mir an die Praktiker. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist gerade mehrfach den Begriff einer pragmatisch zu definierenden Hochrisikogruppe verwendet worden. Das zieht sich auch durch die Stellungnahmen. Mir geht es, ohne damit irgendeiner Diskussion vorweggreifen zu wollen, um die Frage: Wie würden Sie eine solche pragmatisch zu definierende Risikogruppe umschreiben? Wie lange müsste ein erfolgloses Bemühen, einen bestimmten Zielwert – 130 mg/dl oder wer weiß was – zu erreichen, vor einer möglichen Therapie mit dem hier in Rede stehenden Wirkstoff außerhalb der familiären Fälle dann möglicherweise definiert sein?

Ich habe eine zweite Frage, die mich interessiert und die in den Stellungnahmen etwas wackelig beantwortet wird. Wir haben mehrfach über die Apherese gesprochen. Wie muss ich mir das vorstellen? Könnte Evolocumab bei den Apheresepatienten, die wir kennen, die Apherese komplett ersetzen, oder käme es nur zu einer Add-on-Therapie verbunden mit einer Reduktion der Apheresefrequenz? Das ist eine ganz wichtige Frage, die man auch mit Blick auf die Wirtschaftlichkeit stellen muss. Wir hatten vor einiger Zeit eine Anhörung in ähnlichem Behuf in einer anderen Wirkstoffklasse, wo das offengeblieben ist. Das ist eine ganz wichtige Fragestellung. Da hätte ich gern ein Votum von irgendeinem der Praktiker, das sich die anderen dann möglicherweise zu eigen machen. Wer möchte? – Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité): Sie haben zuletzt die Apheresepatienten angesprochen. Wir können Ihnen schon aus unserer jetzigen Erfahrung sagen, dass es einen Teil Apheresepatienten gibt, die im Moment nicht mehr apherisiert werden, weil sie mit dem Präparat PCSK9 behandelt werden. Es gibt aber auch einige Patienten, bei denen ich mich abwartend dazu äußern möchte, ob wir da ganz aus der Apherese Frequenz herauskommen. Das kann ich noch nicht genau sagen, jedenfalls von den Patienten, die ich behandle. Da sind wir im Moment in größere Intervalle gegangen. Aber es ist ein signifikanter Fortschritt. Ich muss Ihnen sagen, ich komme jetzt aus der Ambulanz, und ich hatte gerade eben einen Patienten, der nicht mehr an der Apherese ist, gesehen. Ich kann das so zitieren. Der sagte: „Das ist für mich ja ein ganz neues Leben.“ Es ist wirklich enorm, wie diese neue Substanzklasse wirkt. Das hatten wir bisher mit keiner anderen Substanz und auch nicht in der Kombination mit anderen Substanzen bei diesen wirklich Hochrisikopatienten erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage und etwas konkreter. Sie haben gesagt, bei einigen kann es ersetzen, bei anderen vielleicht die Frequenz vermindern. Kann man das nach der relativ kurzen Zeit des Einsatzes quantifizieren? Wir veröffentlichen das nicht und sagen, Frau Professor Steinhagen-Thiessen hat es verbindlich erklärt. Einfach dass ich ein Gefühl dafür habe, denn Eiertänze aller Art sind immer schön, aber ich habe gern ein gewisses Bauchgefühl.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité): Ich kann Ihnen das natürlich noch nicht in Zahlen und Daten sagen, aber weil heute diese Sitzung ist, habe ich Sonnabend/Sonntag mit meinen Mitarbeitern alle Akten noch einmal durchgewälzt, die wir haben. Ich kann Ihnen auch gerne sagen, wie es bei den Nichtapheresepatienten derzeit ist. Da habe ich genaue Zahlen von den ersten, die wir ausgewertet haben. Aber zurück zur Apherese. Die Zahl meiner Apheresepatienten dieser Patientengruppe ist deshalb nicht so groß, weil wir aus vielerlei Gründen gar nicht alle, die bei uns aufschlagen und eine Apherese brauchen, selbst apherisieren können. Die, die bei uns apherisiert werden, sind meistens noch Leute mit einem ganz besonderen Risiko oder auch mit Lp(a) und zusätzlichen Gerinnungsstörungen usw. Das ist noch einmal die Selektion aus den Apheresepatienten. Aber bei denjenigen, die bei uns die Indikation Apherese bekommen haben und auch in der Stadt apherisiert werden, da kann ich Ihnen auf den Schlag mindestens fünf oder sechs Patienten nennen, die jetzt nicht mehr an der Apherese sind. Jetzt wollen Sie wissen, von wie vielen. Auch das kann ich Ihnen im Moment nicht sagen. Aber so, wie ich es erlebe, wenn es eine reine Hypercholesterinämie ist und die Leute heterozygot oder auch durch eine Statinunverträglichkeit, und zwar eine komplette Statinunverträglichkeit, betroffen sind, dann ist es sicher eine erhebliche Menge. Wenn Sie nach Bauchgefühl fragen, dann würde ich hier und heute sagen, es ist mit Sicherheit die Hälfte der Patienten, die in diese Schublade gehören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Laufs, bitte.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Ich würde denken, es sind zwei Drittel der Patienten mit LDL-Apherese. Die sind in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Eine junge Frau, die ich letzte Woche behandelt habe, 45 Jahre alt, eine Schwester vor ihren Augen mit 41 Jahren am Herzinfarkt verstorben, nachgewiesene LDL-Rezeptor-Mutation, gerade einen neuen Job gefunden, jetzt wieder verloren aufgrund der regelmäßigen Apherese, kommt mit einem schwer entzündeten Shuntarm zu uns und ist uns tatsächlich um den Hals gefallen, als sie gehört hat, dass es ein Verfahren gibt, das sie davon befreit, und hat jetzt unter Evolocumab ein mittleres LDL von 80 mg/dl, was wesentlich stabiler und für die Einstellung wesentlich besser ist, als es je zuvor an der Apherese war.

Zur zweiten Frage, die Sie gestellt haben, zur Quantität und wie man sie eingrenzt. Wir haben uns in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – auch mit vielen Kollegen, die heute nicht hier sind – ausführlich Gedanken gemacht, um das zu besprechen. Wir sehen da eine Stufentherapie. Stufe eins ist der Lebensstil, Stufe zwei sind die Statine in maximal verträglicher Dosierung. Bei Problempatienten – das war Ihre Frage – mit Unverträglichkeiten ist da ein mehrmonatiges Vorgehen erforderlich – wir haben das im *Deutschen Ärzteblatt* im letzten Jahr referiert –, um tatsächlich sauber die maximal verträgliche Dosierung zu ermitteln. Dann kommt für einzelne Patienten als dritte Stufe die Kombinationstherapie mit Ezetimib oder Austauschharzen hinzu. Für ausgewählte, selektionierte Patienten, die, wenn wir von 70 mg/dl ausgehen, im Bereich von mehr als dem Doppelten davon liegen, um mich als Experte, als Arzt, festzulegen, würden wir jetzt, bevor wir die FOURIER-Daten sehen können, ein solches Therapieprinzip in Erwägung ziehen und sehen da aber auch eine Bedeutung dafür, weil wir da mit dem Rücken an der Wand stehen und keine anderen Möglichkeiten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also im Prinzip so 130, 140 mg/dl wäre der Scheidewert. Wenn Sie sagen, das Doppelte von 70, dann wären wir bei 140.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Richtig. Das ist jetzt eine ärztliche Expertenmeinung zum derzeitigen Stand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auch wir hatten uns Gedanken darüber gemacht und hatten dann intern, jetzt nicht hier im Unterausschuss Arzneimittel, überlegt, es könnte bei 130 oder 140 landen. – Frau Dr. Otte.

Frau Dr. Otte (DACH-Gesellschaft): Ich spreche auch für die Lipid-Ambulanz der Universität Münster. Wir haben zurzeit zehn Patienten an der Lipidapherese. Es geht auch um den Alltag dieser Leute. Es gibt drei, die wirklich eine deutliche Depression haben, dass sie sozusagen einer Maschine ausgeliefert sind, bei aller Freude darüber, dass die Ereignisse nun einmal weniger geworden sind, und fragen aktiv nach der Alternative PCSK9-Hemmer. Ich habe jetzt zehn Patienten unter PCSK9-Hemmern, denen ich eigentlich eine Lipidapherese vorgeschlagen hatte, insbesondere weil ich Ihnen auch erklärt habe, wir haben noch keine Endpunktstudien, und wir haben 30 Jahre Erfahrung mit der Lipidapherese. Alle haben sich für den PCSK9-Hemmer entschieden. Ich kann noch nicht bei allen etwas über das Ansprechen sagen. Bei der Hälfte habe ich jetzt Werte auch nach fünf Injektionen mit 60-prozentiger Senkung. Einige haben davon wirklich schwere Statintoleranzen. Ich habe auch alle Medikamente durchprobiert. Ich bin da sehr pragmatisch, dass ich nicht nur zwei ausprobieren, und sie wirken nicht, sondern die haben wirklich die maximale Zahl an Therapieversuchen hinter sich. Erstaunlicherweise – ich hätte es nicht gedacht – wird es sehr gut vertragen.

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

Herr Prof. Dr. Klör (DGFF): Es ist Folgendes zu sagen. Es gibt auch nach Empfehlung und Vorschlag des G-BA seit einigen Jahren ein Lipidapherese-Register, das regelmäßig jährliche Ergebnisse publiziert, die generell verfügbar sind. Es gibt von 2014 den neuesten Bericht von etwa 1.000 Patienten, die regelmäßig in dieses Register eingeschlossen werden, mit entsprechenden Ergebnissen auch der positiven Wirkung der Apherese. In diesem Zusammenhang ist relevant und interessant: Trotz einer maximalen Apheresetherapie liegt die Hälfte der Betroffenen noch über 110 mg/dl – unter der Apherese. Das heißt, es gibt jede Menge Patienten – das wären mindestens 500 Leute –, die eigentlich eine kombinierte Therapie benötigen, da alle eine schwere koronare Herzkrankheit haben, die da eingeschlossen sind. Umgekehrt könnte man sagen, vielleicht die Hälfte der Patienten kann

man dann von vornherein so abschätzen, dass das mit dem PCSK9-Antikörper machbar wäre. Das sind nun schon relativ große Zahlen. Es sind insgesamt 1.000 Patienten, die dort beobachtet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sie sagen also, anders als Professor Laufs gesagt hat, 130 mg/dl oder 140 mg/dl wäre zumindest für eine Übergangszeit nicht tolerabel, sondern wenn unter Apherese eine Senkung nur auf 110 mg/dl möglich ist, müsste eben noch eine Add-on-Therapie stattfinden. Insofern haben wir da eine etwas differenzierte Darstellung aus dem Kreise der Wissenschaftler. – Herr Professor März.

Herr Prof. Dr. März (DACH-Gesellschaft): Ich möchte die Ausführungen von Uli Laufs im Wesentlichen unterstützen. Ich gehe davon aus, dass wir durch konsequente Anwendung von PCSK9-Antikörpern zwei Dritteln aller Apheresepatienten konservativ, also mit Antikörpern, behandeln können. Ich gehe davon aus, dass es etwa drei Monate dauern wird, bis ein praktischer Arzt die Optionen konventioneller Therapien ausgetestet hat, die maximal verträgliche lipidsenkende Therapie getestet hat. Ich möchte insofern als Ergänzung eine Fußnote zu dem machen, was Kollege Laufs sagte, was die Auswahl der Patientenpopulation anbelangt. Das LDL-Cholesterin als Interventionsschwelle ist wichtig, aber hinzu kommt die klinische Situation, das heißt die Komorbiditäten. Ich möchte in diesem Zusammenhang auf unsere Stellungnahme verweisen, in der wir uns auch schon auf bestimmte Komorbiditäten, die mit extremer Risikosteigerung einhergehen, festgelegt haben.

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

Frau Teupen: Sie haben auch aus Sicht der Patienten eindrücklich geschildert, wie sich die Lebensqualität in Ihrer Outcome-Studie verbessert. Können Sie da die Population – ich nehme es an – nach den Risikogruppen unterscheiden – es ist eine relativ große Studie mit vielen Patienten –, nach Lp(a)-Apherese? Eine zweite Frage. Können Sie auch Aussagen zur Lebensqualitätsverbesserung machen? Gibt es noch andere Outcomes aus der Studie, die uns interessieren könnten?

Die Apherese – es wurde angesprochen – ist ein Antragsverfahren. Müsste man die Qualitätsinstrumente mit diesem neuen Wirkstoff noch verändern, oder reicht das, was da ist? Man könnte die Daten zum Beispiel im nächsten Jahr gut auswerten, und dann müssten Auswirkungen auf das Antragsverfahren sichtbar sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité): Zur Lebensqualität. Soweit mir bekannt ist, haben wir jetzt eine Publikation, die das Thema Lebensqualität bei Apheresepatienten untersucht hat. Das ist die einzige, die ich aus Deutschland und aus englischen Publikationen kenne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich dachte eigentlich an die Outcome-Studie, die Sie noch publizieren.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité): Das wurde extra gemacht, unabhängig von den vorhin genannten Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Kropff.

Herr Dr. Kropff (Amgen): Die Frage bezog sich auf die FOURIER-Studie. Das ist keine Apherese-studie, aber wir können diese große Studie, wenn Sie wollen, kurz beschreiben.

Frau Teupen: Können Sie zum Beispiel Aussagen machen, dass Patienten in der Subgruppe, die eine Apherese bekommen haben, eine verbesserte Lebensqualität durch weniger Apherese bzw. keine Apherese aufweisen? Können Sie das mit Ihren Daten darlegen?

Herr Dr. Kropff (Amgen): Aus den Daten der FOURIER-Studie werden wir das nicht darlegen können, weil sie keinen Fokus auf Apherese hat. Es wird allerdings eine spezifische Apherese studie derzeit durchgeführt, und daraus werden wir solche Aussagen machen können. Aber die ist natürlich erheblich kleiner und hat nicht fast 28.000 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Herr Professor Paar von Sanofi.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Es läuft im Moment eine randomisierte Apherese studie mit einem anderen Anti-PCSK9-Inhibitor, und dann wird man die Frage, die Sie, Herr Hecken, gestellt haben, wie viele Patienten man von der Apherese befreien kann, oder bei wie vielen die Frequenz heruntergeht, sicherlich in einem RCT-Setting beantworten. Das wird im Endergebnis im März dieses Jahres, also in ganz kurzer Zeit, vorlegbar sein. Wir haben uns bei der Planung dieser Studie auch das Thema Lebensplanung angeschaut. Das ist kein leichtes Thema, denn es gibt keinen spezifischen Fragebogen für die Apherese patienten. Es laufen im Moment einige Befragungen von Patienten. Die Patienten sind sich der Tatsache, wie wichtig die LDL-C-Senkung ist, so immens bewusst, dass, wenn man die Fragen nach Lebensqualität stellt, dies in den Hintergrund tritt. Sie sagen definitiv, für uns ist das Wichtigste, dass das LDL-C gesenkt wird. Wir sind bei der Studie aber trotzdem gespannt, wie dann die Ergebnisse in dem Moment sind, wo die Patienten wirklich von der Apherese befreit werden oder weniger häufig hinmüssen. Im März haben wir da genauere Daten. Ihre quantitativen Fragen, Herr Hecken, sind dann auch über RCT zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben im Vorgriff auf die Anhörung, die wir in drei Monaten haben werden, rekurriert, aber Danke trotzdem für den Hinweis, Herr Professor Paar. – Herr Professor Grützmacher, dazu.

Herr Prof. Dr. Grützmacher (DGFF): Ich habe eine Lipid-Ambulanz in Frankfurt und betreue ungefähr 35 Apherese patienten, manche davon schon über 20 Jahre. Ich glaube, man braucht keine Beschreibung der Lebensqualität und man braucht auch keine Studie, um zu ermessen, was es heißt, nicht mehr an die Apherese zu müssen. Das beschreibt sich einfach dadurch, dass man drei Stunden in ein Krankenhaus oder in eine Dialysepraxis geht, den Arm hinhält, zwei Nadeln bekommt und fernsieht und eine Behandlung bekommt, die nicht wehtut, die auch nicht belastend ist, aber sie kostet Sie drei Stunden Zeit. Wir haben all unseren Patienten angeboten, ob sie von der Apherese weggehen oder eine Kombination mit PCSK9-Hemmern machen. Viele Patienten fragen uns, ob wir garantieren können, dass sie genauso sicher vor kardiovaskulären Ereignissen geschützt sind, oder nicht. Das können wir heute einfach noch nicht. Dazu werden wir Outcome-Studien haben müssen. Für die Apherese wissen wir aus unkontrollierten Studien, dass die Eventrate um 80 bis 90 Prozent – die Zahlen schwanken zwischen 60 und 90 Prozent kardiovaskulärer Katastrophen – unter Apherese zurückgeht. Das müssen wir mit anderen Therapieprinzipien erst einmal beweisen.

Wir müssen auch eines in Erinnerung behalten: An der Apherese passieren auch andere Dinge, die gar nicht so viel mit dem LDL-Cholesterin zu tun haben, obwohl das die klassische Indikation ist. Wir holen eine ganze Menge atherogene, inflammatorisch wirkende Substanzen heraus, die vielleicht auch die Erklärung dafür sind, dass die Ereignisrate so drastisch heruntergeht, obwohl viele Patienten die Zielwerte eigentlich noch gar nicht erreichen. Ich denke mir, dass wir an der Apherese – wir können es noch nicht sicher schätzen – vielleicht die Hälfte der Patienten damit behandeln könnten – ei-

ne vorsichtige Schätzung. Von dieser Hälfte muss dann vielleicht ein Viertel der Gesamtpopulation nicht mehr an die Apherese, und bei den anderen lässt sich eine Streckung des Intervalls von einmal pro Woche auf alle 14 Tage ermöglichen. Insbesondere sind es die Patienten, die Herr Klör schon angesprochen hat. Das sind die Patienten – das ist ungefähr ein Viertel der Gesamtpopulation im Register –, die trotz wöchentlicher Apherese ihre Zielwerte nicht erreichen. Das sind häufig auch die Patienten, die vorher eine ganz rapid progressive arteriosklerotische Erkrankung hatten und die dann in das Normaltempo eines Standard-KHK-Patienten dezeleriert werden, aber einen kompletten Stillstand erreichen wir bei einem großen Teil dieser Patienten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte ergänzen, weil Sie, Herr Professor Hecken, initial nach den Gruppierungen von Patienten fragten. Ich denke, es ist von allen klinischen Praktikern hier dargelegt worden, dass das für die Apheresepatienten, die meistens an einer homozygoten oder heterozygoten familiären Hypercholesterinämie leiden, ein klarer Segen ist, jeder wird profitieren, die Frage ist nur, wie und wie viel.

Von der Deutschen Diabetes Gesellschaft möchte ich zum Zweiten auf das eher diffuse, aber dennoch wichtige Thema Höchstisikopatient hinweisen. Höchstisikopatienten außerhalb familiärer Hypercholesterinämie sind ohne Frage Patienten mit Typ-2-Diabetes *und* hohen LDL-Cholesterin-Spiegeln. Patienten mit Typ-2-Diabetes haben per se ein circa zwei- bis dreifach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Wir wissen, dass in allen Statinstudien und auch in den Kombinationsstudien die Reduktion des kardiovaskulären Risikos mindestens vergleichbar war wie bei den Patienten ohne Diabetes mellitus. Ich möchte deswegen noch einmal das absolute Risiko hervorheben, am besten an der so viel diskutierten IMPROVE-IT-Studie, die ein Statin plus den Cholesterin-Resorptions-Hemmer Ezetimib hatte und den LDL-Spiegel von knapp 70 mg/dl, was wir als Zielwert nehmen, auf 55 mg/dl gesenkt hatte. Wenn Sie sich da die Gruppe von Patienten mit Diabetes mellitus anschauen, das muss man ganz klar sagen – das waren Patienten mit koronarer Herzerkrankung, und das waren Patienten, die in der Monotherapie, also in dem Arm, der nur das Statin hatte und einen LDL-Wert von knapp 70 mg/dl, also 69,5 mg/dl, hatte –, so hatten die eine Re-Ereignisrate von 45,5 Prozent über die sieben Jahre. Also jeder zweite bekam ein Re-Ereignis innerhalb Pi mal Daumen von fünf Jahren. Dieses Risiko wurde nur durch eine Senkung von 15 mg/dl absolut um 5 Prozent gesenkt. Das ist eine Number needed to treat von 1 zu 20. Es ist nicht die Frage, alle abzusenken.

Aber bei Ihrer Frage, wo ein tolerabler Wert ist, und was ein Risikoprofil ist, denke ich, die Patienten mit Typ-2-Diabetes mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung, weiteren Risikofaktoren – dazu gehört auch eine Retinopathie oder Mikroalbuminurie als Indikator für Schäden der kleinen Gefäße – sind eine Höchstisikogruppe. Auch da würde ich mich anschließen, vielleicht nicht mit der Angabe eines Zielwerts, aber damit, ab wann man die Option haben sollte, diese neue Therapie einzusetzen. Es fiel schon einmal der Wert von 130 mg/dl. Ich glaube, das ist ein pragmatischer Wert, der jetzt, wie Sie sagten, in Kladder gesprochen worden ist. Ich bitte aber darum, zu beachten: Dies ist ein Höchstisikokollektiv, und das kann man sehr gut definieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Sie aber richtig verstanden, Herr Professor Müller-Wieland, dass Sie, jedenfalls im letzten Teil Ihrer Aussage, gesagt haben, Typ-2-Diabetes ist sicherlich ein Risikofaktor, aber add on dann noch KHK-Diagnose. Sonst kann ich sagen, herzlichen Glückwunsch, „Kamelle, de Prinz kütt!“, 6 Millionen Typ-2-Diabetiker. Dann können wir die Diskussion an dieser Stelle beenden.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Aber ich glaube, Sie wissen, Herr Hecken, dass wir nicht so undifferenziert sind.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deswegen wollte ich es nur klargestellt haben.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Also ganz klar: Trotz KHK weitere Risikofaktoren, sogar auch inklusive der weiteren mikrovaskulären Risikofaktoren und natürlich vorbestehender Kombinationstherapie, und dann add on, und dann können wir sogar streiten, ab wann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist klar, ist gebongt. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf die Studien mit der Laufzeit von zwölf Wochen eingehen, die Sie in Ihrem Dossier eingereicht haben. Sie haben in dem Eingangsstatement gesagt, dass wir die aus einem formalen Grund ausgeschlossen haben. Das möchte ich zurückweisen. Es ist sicherlich kein formaler Grund, zu sagen, eine Studie von zwölf Wochen, um zu schauen, ob patientenrelevante Endpunkte, wie kardiovaskuläre Ereignisse, eine Verbesserung zeigen, ist zu kurz. Es ist sicherlich kein formaler Grund, sondern durchaus eine inhaltliche Entscheidung, das so zu sehen.

Zum Bezug auf die EMA. Es steht auch in unserem Methodenpapier, dass wir auf die Leitlinie der EMA Bezug nehmen. Das heißt aber nicht, dass wir die eins zu eins übernehmen, sondern natürlich machen wir uns unsere eigenen Gedanken, was eine realistische Studiendauer sein könnte. In Ihrer Stellungnahme haben Sie selber gesagt, dass hinsichtlich der Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen selbst zwölf Monate zu kurz sind, wo ich Ihnen durchaus recht gebe. Von daher müsste man diese zwölf Monate als absolute Mindeststudiendauer sehen, und nicht zwölf Wochen, vor dem Hintergrund, dass man tatsächlich die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren möchte.

Das leitet zur Relevanz von LDL-C über. Im Verlauf der Diskussion habe ich hierzu unterschiedliche Aussagen, die in unterschiedliche Richtungen gehen, gehört. Zum einen sei die Senkung direkt patientenrelevant, zum anderen brauche man, um zu schauen, ob die Rate der kardiovaskulären Ereignisse reduziert wird, Endpunktstudien. In Ihrer Stellungnahme haben Sie mehr oder weniger mit modellierten Daten argumentiert, dass auch das kardiovaskuläre Risiko heruntergeht. In Ihrem Eingangsstatement sagen Sie aber, den Beweis dafür bringt im Endeffekt die Endpunktstudie FOURIER, was sicherlich richtig ist. Aber die wird ja auch nicht ohne Grund durchgeführt, sondern weil man sich nicht sicher ist, ob die LDL-C-Senkung abschließend relevant ist. Ich möchte noch einmal nachfragen, wie Sie diesen Zusammenhang einschätzen.

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

Herr Dr. Michailov (Amgen): Es waren jetzt mehrere Aussagen, die Sie getroffen haben, Herr Vervölgyi, ich möchte gerne auf alle eingehen.

Sie haben natürlich recht, dass Sie im Methodenpapier auf die EMA-Guideline verweisen. Die besagt aber tatsächlich, dass Studien mit einer Dauer von zwölf Wochen ausreichend sind, wenn keine Titration erfolgt oder wenn der absolute maximale Effekt auch in kürzeren Abständen gezeigt werden kann, was bei LDL-C-Senkung vorliegt. Zusätzlich ist es so, dass Sie auch in der Nutzenbewertung die Leitlinie von 2013 zitiert haben. Zu diesem Zeitpunkt waren die Studien schon abgeschlossen. In der Version von 2010 der EMA steht die Ergänzung, die Sie in der Nutzenbewertung angeführt haben, nicht. – So viel zu den 12-Wochen-Studien.

Grundsätzlich haben wir Ihnen zugestimmt, Sie haben natürlich recht: Wenn das Ziel eine Senkung der Rate der kardiovaskulären Ereignisse ist, dann bräuchte es natürlich Langzeitdaten. Wir haben Langzeitdaten auch im Dossier bezüglich der LDL-C-Senkung vorgestellt. Bezüglich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos haben wir die OSLER-Auswertungen gezeigt, die zumindest erste Hinweise darauf geben, dass natürlich auch das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten mit der PCSK9-Therapie gesenkt werden kann. Diese sind natürlich nicht insofern aussagekräftig, als dass man keine Endpunktstudie bräuchte. Deswegen führen wir diese auch durch. Die werden wir in diesem Jahr noch berichten.

Ansonsten hatten Sie die Modellierungen angesprochen, die im Dossier noch einmal gezeigt wurden. Ja, wir haben uns für diese Modellierungen der CTT-Metaanalyse und auch unserer LDL-C-Senkung bedient und wollten eigentlich noch einmal bildlich darstellen, was es heute bedeutet, wenn man bei einem Kollektiv von Hochrisikopatienten keine weitere LDL-C-Senkung anbietet. Das würde sich tatsächlich entsprechend in ein Mehr an Ereignissen übersetzen. Das ist übrigens auch der Grund, wieso wir der Meinung sind, dass diese Therapie auch heute schon einen Stellenwert haben sollte und auch heute bei entsprechenden Hochrisikogruppen Einsatz finden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht kurz zwei Sachen dazu. Noch einmal zu den zwölf Wochen. Dass wir die EMA-Guideline in der Dossierbewertung erwähnt haben, ist richtig, aber das ist nicht der primäre Grund, warum wir sagen, wir wollen 12-Monats-Studien haben. Man kann sagen: Okay, die EMA sagt das auch noch. – Die EMA-Guideline – dazu noch so viel – bezieht sich natürlich auf den primären Endpunkt LDL-C-Senkung. Wenn das nicht der primäre Endpunkt ist, sondern kardiovaskuläre Ereignisse, dann sind zwölf Wochen definitiv zu kurz. Dies können Sie auch in Ihren Studien sehen, denn da sehen Sie in diesen Endpunkten keine Unterschiede.

Zur Belastbarkeit der OSLER-Daten. Auch die erreichen im vergleichenden Teil die 52 Wochen nicht, darüber hinaus sind die 2-Jahres-Daten einarmig. Das heißt, wir haben im Endeffekt keine vergleichenden Daten, die belastbar wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn ich das richtig verstanden habe, dann hat der pU in seiner Antwort ganz klar gesagt: die zwölf Wochen mit Blick auf Belastbarkeit kardiovaskulärer Ereignisse – Fragezeichen, Ausrufezeichen, weniger Aussagekraft, aber bezogen auf LDL-C als dann aus seiner Sicht belastbarer Surrogatparameter okay. Deshalb drehen wir uns hier vielleicht im Kreis. Ich will Ihnen gleichwohl die Möglichkeit geben, das noch einmal klarzustellen. – Herr Dr. Fraass.

Herr Dr. Fraass (Amgen): Wir wollten da noch einmal Stellung nehmen. – Für uns ist es auch eine Frage: die 12-Wochen-Studien bzw. die Dauer eines Jahres. Wir haben keine Spätansprecher im Sinne der LDL-C-Reduktion, und wir haben zwölf Wochen vs. zwölf Monate keinen realen Erkenntnisgewinn im Sinne konkludenter Outcome-Daten. Deswegen ist die Outcome-Studie durchgeführt. Wir müssen die Effektgröße der Substanz sehen. Das heißt – was wir eingangs sagten –, dass wir eine robuste Reduktion des LDL-C einleiten. Für beide Substanzklassen, also sowohl für den Antikörper des Mitbewerbers als auch für unsere, sind es nahezu identische Größenordnungen der Reduktion in der Studie OSLER und in der entsprechenden Studie des Mitbewerbers, was nach unserem Dafürhalten schon ein recht robustes Signal einer absehbaren Event-Reduktion darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Fraass. – Frau Dr. Vogt.

Frau Dr. Vogt (LMU): Ich wollte kurz etwas zu dem Kommentar sagen, dass aus unseren Reihen die Beurteilung zur Wertigkeit des LDL unterschiedlich sei. Wir sehen es nicht als Unterschied an, dass wir LDL als sehr validen Parameter, der patientenrelevant ist, und damit die Senkung als förderlich für den Einzelnen, für das Patientenschicksal sehen und wir dennoch Langzeit- und Endpunktstudien brauchen und fordern, wie es auch von Ihnen und allen Fachgesellschaften und Kollegen gefordert wird. Es ist kein Widerspruch. Wir stehen für beides.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich denke, das war jetzt gar keine Kritik am IQWiG, ob zwölf Wochen oder ein Jahr. Aber wir haben hier ein völlig neues Therapieprinzip, und wir haben die Verantwortung, uns in dieser schwierigen Situation im Moment alle gemeinsam dazu zu positionieren. Da fiel es schon auf – ich denke, diese Anmerkung von allen ist doch berechtigt –, dass das IQWiG sich inhaltlich nicht positioniert hat, sondern sich auf die Position zurückgezogen hat, dass es aus formalen Kriterien die eine oder andere Aussage nicht machen kann. Aber für den konstruktiven Dialog hier ist es im Moment nicht hilfreich. Aus meiner Sicht waren wir eigentlich schon einen Schritt weiter, nämlich zu sagen, das LDL-Cholesterin wird effektiv gesenkt. Ganz klar erwarten wir alle noch Studien mit kardiovaskulären Endpunkten. Wir haben die besondere Situation, dass das Verfahren eröffnet ist, dass die Endpunktstudien im laufenden Verfahren, also bis zum Ende des Jahres, wie wir eben gehört haben, erwartet werden. Es ist eine, wie ich finde, sehr sinnvolle Diskussion, auf welche Gruppen man sich in der Zukunft fokussieren sollte, etwa die Patienten mit höchstem Risiko, Apherese, familiärer Hypercholesterinämie und natürlich auch dem Diabetes in der spezifischen Konstellation. Das war, glaube ich, der Punkt, und nicht, ob es um zwölf Wochen oder ein Jahr geht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen, bitte. – Frau Wegmann.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine Frage zu den Apheresepatienten. Sie sind jetzt sehr intensiv auf die Apherese- und Hochrisikopatienten eingegangen. Meinem Verständnis nach haben wir in den im Dossier vorliegenden Daten sehr wenig Informationen über die dortigen Apheresepatienten, in welcher Frequenz diese Patienten überhaupt Apherese bekommen haben und wie die Auswirkungen waren. Können Sie etwas dazu sagen, wieso wir auf eine neue Studie warten und bisher überhaupt keine Informationen haben?

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

Herr Dr. Fraass (Amgen): Wir sind im Begriff, eine Apheresestudie durchzuführen, haben aber noch keine Daten aus dieser Studie generiert. Das heißt, es läuft derzeit eine Studie, wo eine Apheresetherapie und vergleichsweise eine Therapie mit dem Antikörper untersucht wird. Daten aus dieser Studie liegen noch nicht vor. Daten zur Frequenz, dem Einsatzgebiet und der Verteilung der Frequenz des Einsatzes der Apherese sind außerhalb der Studie auch aus dem Register und ähnlichen Daten zu entnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Wegmann.

Frau van Bömmel-Wegmann: Das habe ich auch so verstanden. Ich habe mich aber gefragt, warum wir jetzt zu den im Dossier dargestellten Daten zu Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zum Beispiel überhaupt keine Informationen haben, wie es sich dort mit der Apherese ver-

hielt, oder habe ich das überlesen? Es sind ja schon Studien dazu in irgendeiner Form vorgelegt worden, aber da konnte ich jetzt gar nichts entnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (Amgen): Sie haben recht. Wir haben tatsächlich für die Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie einmal die TESLA-Studie präsentiert, die eine aktiv kontrollierte Studie war, in dem Sinne, dass die Patienten im Vorfeld eine hoffentlich maximale Therapie bekommen haben, denn bei diesen Patienten kommt eine Maximaltherapie infrage, weil sie nachgewiesenermaßen homozygot sind. Allerdings spielt die Apherese außerhalb von Deutschland natürlich nicht eine so große Rolle, auch die Kriterien für eine Apheresetherapie sind in europäischen Ländern sehr divergent. Dementsprechend war diese Studie nicht im Vergleich zu einer Apheresebehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Frau Steinhagen-Thiessen.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité): Wenn wir von homozygoten Patienten sprechen, dann müssen wir uns das noch einmal ganz genau anschauen. Unter denen, die vom klinischen Bild, also phänomenologisch, als homozygote erscheinen, haben wir es oft damit zu tun, dass es heterozygote Compound-Patienten sind, oder, wenn die Therapie wirkt, dann sind es homozygote Patienten, die noch eine geringe Restaktivität von Rezeptoren auf der Zelloberfläche haben. Wenn jemand – auch solche Patienten habe ich, aber das sind meistens Kinder und Jugendliche, die ganz schwer betroffen sind – gar keine Rezeptoren mehr hat, dann kann dieses Medikament nicht wirken, weil das der Ansatz ist. Im *arzneimittel-telegramm* steht es falsch. Nach diesen Patienten zu suchen: Das ist das Superraritätenkabinett. Das decken wir in der Klinik schon mit ab. Nur dass hier keine Missverständnisse aufkommen.

Erlauben Sie mir, kurz noch etwas anderes zu sagen, damit wir nicht Missverständnisse haben oder wir hier heute falsch zitiert werden. Wenn wir hier heute um Patienten ringen und sprechen, dann sind es reine Hypercholesterinämiepatienten, denn wir haben an der Apherese quasi drei Sorten. Wir haben die, die eine isolierte Lp(a)-Krankheit haben – die sind hier heute nicht das Thema –, dann haben wir die zweite Gruppe, die erhöhtes Cholesterin und Lp(a) haben, und die sind auch an der Apherese. Aber da kann es durchaus sein, dass wir zwar den Schenkel Cholesterin beeinflussen, was wir auch tun, aber wir beobachten schon jetzt, dass bei einigen der Patienten, die diese zwei Defekte haben, unter dem PCSK9-Hemmer und ohne Apherese das Lp(a) noch höher geht. Nicht dass Sie uns so missverstehen, dass wir hier heute über alle Apheresepatienten reden. Deshalb hatte ich vorhin gesagt, höchstwahrscheinlich nur die Hälfte und nicht zwei Drittel. Die dritte Sorte – nach den isolierten und kombinierten – sind die, die hohes Cholesterin haben. Das muss man auseinanderhalten.

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

Herr Prof. Dr. Grützmacher (DGFF): Kurz zu homozygoten Patienten. Man muss davon ausgehen, dass die PCSK9-Hemmer bei homozygoten Patienten keine Alternative für die Apherese sind. Dazu sind sie zu schwach, und dazu ist das LDL-Cholesterin zu hoch, und die Pathophysiologie hat Frau Steinhagen-Thiessen eben schon erläutert. Das sind auch nur 100 bis 140 Patienten in Deutschland, wenn man die compound-heterozygoten Patienten nimmt, die also einen Doppeldefekt haben, der sich ähnlich schwer auswirkt wie ein Totalschaden bei der homozygoten Hypercholesterinämie. Das sind nur maximal 140 Patienten in Deutschland. Wir reden von der großen Gruppe der nicht einstellbaren Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK oder auch genetischer Störung und der hetero-

zygoten Patienten. Ich glaube, man sollte auf die homozygote Hypercholesterinämie jetzt gar nicht mehr viel eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch, wir müssen ein bisschen darauf eingehen, weil es auch Bestandteil der Zulassung ist. Wenn Sie jetzt hier sagen, die sprechen naturgemäß nicht darauf an, dann stellt sich für mich die Frage, wieso der Wirkstoff dafür zugelassen ist. Deshalb war diese Gruppe bei mir eigentlich auch fest gebengt. Insofern ist das, was hier eher beiläufig auf den Tisch des Hauses kommt, für mich eine sehr erkenntnisreiche Entwicklung.

Herr Prof. Dr. Grützmacher (DGFF): Darf ich einen Satz erläutern? – Wenn Sie bei einem Gesamtcholesterin von 800 bis 1.000 mg/dl bei einem achtjährigen Kind, das schon eine koronare Gefäßverkalkung hat, einen PCSK9-Hemmer geben, dann erreichen Sie eine 30-prozentige Senkung, das Kind hat immer noch 500 bis 600 mg/dl Cholesterin. Die TESLA-Studie ist in einem Land gemacht worden, in dem es gar keine Apherese gab. So etwas würde in Deutschland durch keine Ethikkommission mehr durchgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Ergänzung, Herr Laufs.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Die Frage, die Sie Initial nach der Patientenpopulation hatten, hatten wir aus einem Grund mit der Apherese beantwortet: weil es sich hier um ein zugelassenes und erprobtes Verfahren in Deutschland handelt, Hochrisikopatientin sorgfältig auszuwählen. Der Punkt aus Sicht der Kardiologie ist, dass es für jeden Patienten, der mit einer Apherese behandelt wird, sicher 10 bis 20 Patienten gibt, die in einer ähnlichen Situation sind, sich aber gegen die Apherese entscheiden oder es nicht zur Apherese kommt. Das war ein Beispiel dafür, wie wir eine geeignete Population identifizieren können mit hohem vaskulären Risiko und hohem LDL, die aber definierbar ist und jetzt vor Vorliegen der FOURIER-Studie aus unserer Sicht von diesem Wirkprinzip profitieren kann. Das ist die Diskussion, warum Apherese als Beispiel gebracht wird.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine klarstellende Frage, jetzt nicht zu den wirklich homozygoten Patienten ohne Restaktivität der Rezeptoren, sondern zu denen, bei denen im Prinzip eine Wirkung erzielt werden kann. Ist die Apherese eine Alternative? Für mich ist es nicht ganz klar geworden. Herr Professor Grützmacher hat über die Belastung gesprochen, die eine Apherese für Patienten darstellt, aber er hat auch klar gesagt, dass, wenn die Patienten fragen, ob es mit der neuen Therapiemethode eine Alternative gibt, und ob man sicher sein könne, bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte ähnlich gut zu fahren – was für die Apherese gut belegt ist –, er dann sagt: Das kann ich zu diesem Zeitpunkt nicht sagen. – Das konnte ich gut nachvollziehen, zumal auch noch darauf eingegangen wurde, dass die Apherese nicht nur über die Lipidsenkung, sondern möglicherweise auch noch über andere – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – Effekte greift. Das ist genau das, was uns interessiert. Uns interessiert nicht, ob über die Lipidsenkung das kardiovaskuläre Risiko verringert wird, sondern insgesamt durch eine Behandlungsmethode. Das Gleiche gilt auch für Evolocumab. Jetzt hätte ich gerne von den anderen Fachgesellschaften eine ganz kurze Positionierung, wenn sie diese Frage gestellt bekämen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Wortmeldung zu dieser Frage zunächst von Herrn Professor März.

Herr Prof. Dr. März (DACH-Gesellschaft): Schauen wir uns doch einfach die Daten an. Wir haben keine randomisierte kontrollierte Studie zur klinischen Effektivität der Apherese, tun sie guten Gewissens, weil wir glauben, dass die Absenkung des LDL-Cholesterins Ereignisse reduziert, und weil wir die klinische Erfahrung haben, dass das der Fall ist. Schauen wir uns auf der anderen Seite Daten zu PCSK9 an: Wir haben aus ODYSSEY LONG TERM und OSLER-1 und -2 Langzeitdaten, die ganz klar zeigen, dass der klinische Effekt der PCSK9-Therapie über das hinausgeht, was wir aufgrund der LDL-Senkung rechnerisch – rechnerisch! – erwarten würden. Wir haben eine Metaanalyse von Studien mit PCSK9-Hemmern publiziert, die zeigt, dass mit einer Mortalitätsreduktion zu rechnen ist. Das waren randomisierte kontrollierte Studien. Das ist, wo wir stehen. Wir stehen jetzt an einem Punkt, dass wir Apheresetherapie durchführen, ohne – einen Placebo-Arm können Sie gar nicht machen – jedwede kontrollierte Evidenz, und auf der anderen Seite haben wir klare Hinweise, dass PCSK9-Hemmung zumindest das Gleiche tut. Deshalb würde ich jedem Patienten, der mit dieser Frage zu mir kommt, sagen: Sie können sich auf dieses Therapieprinzip verlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatte ich im Verlauf der Diskussion an der einen oder anderen Stelle etwas differenzierter vernommen, aber das werden wir im Wortprotokoll nachlesen können. – Ich habe als Nächste Frau Otte.

Frau Dr. Otte (DACH-Gesellschaft): Ich bin sehr froh, dass die IMPROVE-IT-Studie herausgekommen ist, in der gezeigt wurde, dass nicht nur Statine kardiovaskuläres Risiko durch LDL-Senkung minimieren, sondern das Ezetimib sogar auf derselben Linie gelandet ist wie die Statinstudien. Es ist keine bewiesene These, aber ich glaube, Medikamente, die keine schlimmen Nebenwirkungen machen, wie durchaus einige CETP-Inhibitoren in früheren Phasen, und LDL senken, werden Ereignisse verhindern. Ich bin sehr froh, dass die PCSK9-Hemmer auch ein stabiles Niveau erzeugen, das höchstwahrscheinlich ein Vorteil gegenüber der Lipidapherese ist. Wenn wir die LDL-Senkung wöchentlich durchführen, fangen wir bei dem einen Patienten – nur als Beispiel wieder für einen Nichtmediziner – vielleicht mit einem LDL von 220 mg/dl an und senken dann vielleicht auf 80 mg/dl herunter. Der Mittelwert, den man nicht einfach dadurch erhält, dass man beide summiert und durch zwei teilt, ist sogar immer höher. Es sieht erst einmal toll aus, wenn man von 220 mg/dl auf 70 mg/dl heruntergeht, aber dann geht es auch wieder hoch. Das machen die PCSK9-Hemmer nicht, was mich sehr freut und höchstwahrscheinlich nachher auch diesen Vorteil zeigen wird.

Kurz etwas zu den Nebenwirkungen. Ich spreche aus der Erfahrung, die ich jetzt nur kurzfristig habe. Ich bin begeistert. Ich kann nur wieder einen Mann nennen, der mit 54 Jahren natürlich einige Päckchen geraucht hatte und ein LDL von 180 mg/dl hatte. Wir haben wirklich alle Statine durchprobiert, wir haben Cholestagel probiert, also einen Gallensäurebinder, wir haben Ezetimib alleine durchprobiert, wir haben die Diät durchgehalten. Er ist superschlank, macht Sport. Mit dem PCSK9-Hemmer ist er jetzt von 180 mg/dl auf 67 mg/dl heruntergegangen und hat keine Beschwerden. Vorher konnte der nach drei Tagen kaum noch laufen, wenn er ein Statin eingenommen hatte. Wir wollen gar nicht alle behandeln. Das ist mir auch selbst zu teuer. Ich muss auch nachher meine Krankenkasse bezahlen. Wir müssen aber wirklich für die Risikopatienten da sein. Wir haben massive Anfragen von den niedergelassenen Ärzten, wo ich es schon am Telefon mit zwei Sätzen oder mit dem einfachen Wort „Nein“ beantworten kann. Das sind die meisten dieser Anfragen. Aber wir müssen die Risikopatienten herauspicken und wirklich effektiv behandeln.

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

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Nachdrückliche Zustimmung. Ich habe eine kurze Frage. Bei den homozygoten FH-Patienten muss man die Prävalenz betrachten. Homozygoten FH-Patienten, die auch

noch komplett LDL-Rezeptor-defizient sind, sind extremst selten. Wir reden da über eine Person pro Bundesland. Bei diesen extremst seltenen ausgewählten Formen sind PCSK9-Inhibitoren geringer und vielleicht bei einigen Patienten nicht wirksam. Bei allen anderen ist es eine segensreiche Methode, um eine komplett evidenzfreie Therapie – die Apherese ist noch nie belegt worden – durchzuführen. Das Entfernen von spezifischen Stoffen aus dem Blut ist in keiner Weise je als positiv untersucht worden. Man kann sogar sagen, es handelt sich um eine experimentelle Therapie, die sicher bei denen mit dem extremen LDL lebensrettend ist. Aber das ist wirklich alles in einer schwammigen Situation, wo wir etwas anbieten können, wo wir einen klaren Wirkmechanismus haben. Für die Einzelfälle, die vielleicht nicht ansprechen und aus der Pathophysiologie und der Genetik erklärt sind, haben wir jetzt ein Therapieprinzip, das ohne das extrakorporale Verfahren infrage kommt und wesentlich preiswerter ist.

Noch einmal den Punkt unterstrichen: Aus meiner Sicht haben wir zu viel über die Apherese geredet. Die Apherese ist ein Beispiel dafür, wie wir einen Mechanismus in unserem Gesundheitssystem haben, um im Konsens Hochrisikopatienten zu selektionieren. Das ist dabei der Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Klose, bitte.

Herr Prof. Dr. Klose (Einzelsachverständiger): Auch ich will betonen, dass die LDL-Apherese eine begründete empirische Therapie ist, dass der Nutzen lediglich auf Observationsevidenz beruht, aber bisher für die Hochrisikopatienten, die dafür ausgewählt worden sind, eine wichtige therapeutische Option ist, aber noch keine Rettung. Ich will den einen Satz in Erinnerung gerufen, der vorhin von Herrn Kropff gesagt worden ist: Das ist die genetische Validität des Behandlungsprinzips, einmal die genetische Validität von LDL-Cholesterin und auf der anderen Seite jetzt über diesen natürlichen Weg der PCSK9-Inhibition. Die PCSK9-Inhibition vollzieht ein in der Natur vorkommendes Beispiel niedrigerer LDL-Cholesterin-Konzentration mit bis zu 80-prozentiger Risikosenkung in der Population nach. Ich denke, dass das für die Therapie von Hochrisikopatienten eine wahnsinnige Perspektive ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Klose. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Anmerkung. Umso schader ist es, dass die Studie doch nur über zwölf Wochen ging. Eine andere Frage noch zu der FOURIER-Studie. Welche konkreten Daten können wir Mitte des Jahres erwarten, auch auf Endpunkte bezogen? Kann man die entscheidenden Subgruppen, die wir jetzt gehört haben, in den Daten abbilden? Noch ein kleiner Hinweis zur Lp(a)-Apherese: Es gab einen Beschluss des G-BA, eine RCT zu machen, leider ist das gescheitert. Die meisten waren dabei. Sie ist aus verschiedenen Gründen leider nicht zustande gekommen, was bedauerlich ist. Dies aber nur als Anmerkung.

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

Herr Dr. Fraass (Amgen): Zunächst zu der Zeit, dass wir das gleiche Verständnis haben. Wir erwarten bis Mitte des Jahres erste Daten aus der FOURIER-Studie. Die Studie ist groß, umfasst 27.567 Patienten und schließt ausschließlich Hochrisikopatienten ein. Alle Patienten, die in FOURIER aufgenommen wurden, haben entweder einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten oder haben eine symptomatische pAVK. Es ist also ausschließlich eine Hochrisikopopulation. Etwa 18 bis 20 Prozent der Patienten hatten einen Schlaganfall als qualifizierendes Ereignis, 85 Prozent einen Myokardinfarkt und etwa knapp 20 Prozent eine pAVK. Angesichts der Fallzahl können dann natürlich auch entsprechende Subgruppenanalysen für diese Gruppe der Patienten durchgeführt werden. Etwa ein gutes Drittel, 36 Prozent, der Patienten sind gemäß der Publikation über Baseline und Methodik,

die vor kurzem erschienen ist, Typ-2-Diabetiker. Ein wichtiger Umstand ist in der Studie noch gegeben. Die Patienten qualifizierten sich, wenn sie entweder einen Major-Risk-Faktor oder zwei Minor-Risk-Faktoren, die ein aggravierendes Risiko darstellten, erfüllt haben. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Frau Wegmann, bitte.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine Frage noch zu den vorgelegten Daten für die Patienten mit Hypercholesterinämie, die Statinunverträglichkeiten hatten, die GAUSS-Studie. Ich habe es so verstanden, dass in der Studie noch bis zu 20 Prozent der Patienten trotzdem weiter in der Basistherapie Statine bekommen haben. Nun würde ich gerne von den Fachgesellschaften wissen, inwiefern es den Anforderungen entspricht. Wenn eine Unverträglichkeit vorliegt, ist es meinem Verständnis nach so, dass diese Therapie dann nicht fortgeführt wird. Aber korrigieren Sie mich da und klären Sie mich auf. Wie kann man diese Patienten überhaupt heranziehen, um da eine Aussage zu tätigen?

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Direkt dazu. Man kann noch einmal einen Statintherapieversuch machen mit einer möglichst geringen Dosis eines Statins, bei der man auch das Statin wechselt und in engmaschiger Kontrolle mit dem Patienten austariert, welche maximale Dosis welches Statins verträglich und anwendbar ist. Dazu muss man den Patienten häufig und engmaschig sehen, muss auch Laborwerte kontrollieren, den sogenannten CK-Wert für die Muskelnebenwirkungen, und schauen, ob man hochtitrieren kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Ergänzung dazu von Herrn Nowak.

Herr Prof. Dr. Nowak (DGK): Aus der klinischen Sicht müssen wir sagen, die viel größere Patientengruppe, die wir sehen, sind die Patienten, die schon ein kardiovaskuläres Ereignis hatten und dann mit einem Statin behandelt werden müssen, behandelt werden sollen – dies greift die Frage auf –, die das Statin nicht vertragen. Sie haben nach dem Medical Need gefragt. Da müsste man sich eigentlich zu einer genaueren Definition durchringen, wie viele Statine ausprobiert werden sollen, wie ich – Herr Laufs hat gerade einen schönen Übersichtsartikel im *Deutschen Ärzteblatt* publiziert – Statinunverträglichkeit definiere. Ich muss dann definieren, dass die Patienten, die den Zielwert nicht erreichen, weil sie schon eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung haben, im Prinzip für diese Zusatztherapie infrage kämen. Das kann durchaus eine Zusatztherapie mit Statin in der maximal verträglichen Dosis sein. Das kann eben eine Niedrigdosistherapie sein, die fortgeführt wird, das kann unter Umständen auch eine alleinige Therapie sein, mit oder ohne Ezetimib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Mostardt, bitte.

Frau Mostardt: Ich habe eine ganz kurze Anmerkung zu den Patientenzahlen, sie sind mehrfach angesprochen worden. Sie haben eine ausführliche Analyse vorgelegt, mit der versucht wurde, die komplexe Frage der Ermittlung der Patientenzahlen zu beantworten. Leider haben Sie die im Dossier nicht sonderlich ausführlich beschrieben. Das hatten wir in unserer Dossierbewertung auch angemerkt. Sie haben in der Stellungnahme jetzt Daten nachgeliefert. Leider konnten auch hier unsere offenen Fragen gerade in Bezug auf die Hochrechnung nicht beantwortet werden. Uns ist also immer noch unklar, wie Sie die Patientenzahlen aus dem Datensatz hochgerechnet haben und wie Sie mit den Daten der Patienten umgegangen sind, für die es keine LDL-C-Werte gab, und wie Sie da die Hochrechnungen gemacht haben. Wir haben insgesamt geschrieben, dass wir es nicht bewerten

können, weil die Informationen einfach nicht da sind. Zudem müssen wir insgesamt sagen, dass wir eher von einer Überschätzung ausgehen, so wie Sie in Ihren Analysen jetzt vorgegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (Amgen): Sie haben selber in der Nutzenbewertung geschrieben, dass sehr wenig publizierte Daten existieren, die wirklich eine genaue Quantifizierung erlauben. Wir sind hier an eine Datenbank, IMS Health, herangetreten, die tatsächlich Daten aus der deutschen Versorgung sammelt und eine repräsentative Stichprobe hat, die es erlaubt, eine Hochrechnung zu machen. Diese Datenbank – das ist der Vorteil dieser Datenbank – enthält auch LDL-C-Werte der Patienten. Sicherlich gibt es ein paar Patienten, für die es solche Werte nicht gibt. Das wurde bei der Ermittlung des Hochrechnungsfaktors berücksichtigt. Das heißt, der Hochrechnungsfaktor hat auch all die Informationen zu den verfügbaren Informationen aus der Datenbank berücksichtigt und hat uns erlaubt, eine Abschätzung vorzunehmen. Sie haben recht, das kann natürlich auch eine leichte Überschätzung sein. Aufgrund der fehlenden publizierten Daten dazu haben wir diese Methode aber als eine valide Methode angesehen, um wirklich eine Quantifizierung vornehmen zu können.

Das heißt, wir haben uns all die Patienten angeschaut, die entsprechend dem Label in der Datenbank auftauchen, die auch einen Wert über 100 mg/dl haben. Von diesen Patienten haben wir dann weiter heruntergebrochen und geschaut, wer jetzt aufgrund der verordneten Therapien für welche Subpopulation infrage kommt. Eine häufige Frage ist heute gewesen: Wie groß ist denn eigentlich die Population der Patienten, die eine Apherese benötigen würden? Auch dazu haben wir eine Quantifizierung vorgenommen. Die kann durchaus auch eine Überschätzung darstellen. Es gibt ja die Apherese-Richtlinie des G-BA. Dort wird festgelegt, dass über zwölf Monate eine maximal tolerierte Therapie verordnet sein muss, bevor der Patient sich für eine Apherese qualifiziert. Es gibt aber keine Festlegung, was das ist. Welche Therapie ist also maximal tolerierbar? Wir haben, um überhaupt eine Quantifizierung vornehmen zu können, eine Definition vorgenommen, die bei ≥ 40 mg Simvastatin liegt. Das ist eine Standarddosierung im deutschen Versorgungsalltag. Ob das wirklich der breiten Realität entspricht: Es sind alles nur Annäherungswerte. Es kann in unseren Daten durchaus auch eine Überschätzung stattgefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mostardt, Nachfrage.

Frau Mostardt: Die Vorgehensweise, welche Daten Sie gewählt haben, können wir nachvollziehen, das ist kein Problem. Wir haben geschrieben, dass wir es nachvollziehen können. Uns ist wichtig, zu sagen, dass wir, um es bewerten zu können, eine ausführliche Beschreibung der Methodik benötigen. Solche Operationalisierungen usw. müssten im Dossier schon ausführlich beschrieben werden, damit wir es überhaupt bewerten können. Dass man gewisse Annahmen treffen muss, ist gar keine Frage. Das haben diese Daten so an sich. Wir können es aber nur bewerten, wenn es wirklich ausführlich beschrieben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wegmann.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine Nachfrage zu meiner Frage von vorhin. Ich habe es immer noch nicht ganz verstanden. In der GAUSS-Studie wurden Patienten aufgenommen, die mindestens zwei Statintherapien nicht vertragen haben, trotzdem haben einige Patienten – ein nicht unwesentlicher Anteil – weiterhin Statine bekommen. Sind das dann Patienten, die doch keine Statinunverträglichkeit hatten, oder kann man das nicht so genau sagen? Inwiefern wird hier das Patientenkollektiv adressiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich meine, Herr Gallwitz oder jemand anders hat gesagt, dass man dann versucht, die Leute nach unten zu dosieren, sodass der alleinige Effekt, der durch Statine in maximal verträglicher Dosierung eintreten könnte, nicht eintritt, aber durch die Dosis die Intoleranzen reduziert werden und es dann Add-on-Therapien gibt. Aber trotzdem noch eine Antwort auf diese Frage, Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité): Man muss zwei Gruppen unterscheiden. Die eine Gruppe hat eine totale Statintoleranz, die vertragen gar nichts. Aber man muss natürlich alles ausprobieren. Die zweite Gruppe – was Sie interessiert –: Es gibt immer noch Leute, die doch Statine vertragen. Das hängt schlichtweg mit der Tatsache zusammen, dass die Statinunverträglichkeit dosisabhängig ist. Es gibt Menschen, die neben einem sitzen und sagen: Ja, wenn ich 5 mg nehme, dann kann ich das alles aushalten, dann kann ich das machen, oder jeden zweiten Tag 10 mg – das hat, glaube ich, Herr Laufs alles schon erzählt –, dann geht das. – Aber bei Hochrisikopatienten – um die ringen wir hier – ist mit 5 und 10 mg nicht viel zu löten und unser Ziel nicht zu erreichen. Wenn wir das dann erhöhen, verdoppeln, verdreifachen usw., dann haben die solche Muskelschmerzen, dass die keine Treppe mehr hochkommen. Deshalb gibt es dies für Sie zunächst nicht ganz schnell verständliche Bild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Michailov, erklären Sie uns, was zu löten ist.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Michailov (Amgen): Ich kann dieser Aussage nur voll zustimmen. Ich wollte kurz etwas zu der Anmerkung von Frau Wegmann ergänzen. Es ist so, dass in der Studie wirklich nicht viele Patienten ein Statin bekommen haben, genau genommen waren es 20 Prozent im Repatha-Arm und 25 im Kontroll-Arm. Das ist wirklich noch im Rahmen einer kleinen Teilmenge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Dr. Otte.

Frau Dr. Otte (DACH-Gesellschaft): Auch ich wollte ein praktisches Beispiel nennen, wo ich den PCSK9-Hemmer wieder verhindert habe. Ein Patient, der ziemlich alle Statine durchprobiert hatte, hat sich dann Atorvastatin selber immer zwei Wochen gegeben, bis die Schmerzen halt wieder maximal wurden, hat dann wieder eine Woche Pause gemacht. Das LDL wurde dann sowohl in der Woche Pause als auch unter den zwei Wochen gemessen. Er hatte in der Pause natürlich immer wieder einen LDL-Wert von 148 mg/dl, und sonst ging er auf etwa 70 mg/dl herunter. Nur durch einen zweitägigen Rhythmus – einen Tag nehmen und einen Tag nicht nehmen – haben wir es dann auf den Durchschnittswert von 70 mg/dl gebracht. Wir wollten es wirklich verhindern, aber wenn er es auch dann nicht toleriert hätte, hätte man eben auch über eine PCSK9-Hemmer-Therapie nachdenken müssen.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine ganz kleine Nachfrage zu einer Frage, die vorhin von Frau Wegmann gestellt wurde. Ich habe es vielleicht nicht ganz verstanden. Welche Daten sind bei der FOURIER-Studie wann genau zu erwarten? Sie haben einen kurzen Überblick über die Studie gegeben, haben gesagt, erste Daten Mitte 2016. Vorhin hieß es, Daten in der zweiten Hälfte 2016. Es wurde auch darauf eingegangen, dass dann eine Quantifizierung möglich wäre als Surrogat für kar-

diovaskuläre Endpunkte. Wenn Sie da vielleicht noch etwas deutlicher sagen, wann welche Daten zu erwarten sind.

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

Herr Dr. Fraass (Amgen): Zum ersten Teil der Frage. Wir erwarten, wie es auch in der Public Domain bereits bekannt gegeben wurde, Mitte 2016 erste Resultate, sogenannte Headline-Resultate. Es handelt sich um eine endpunktgetriebene Studie. Das heißt, wenn 1.630 Endpunkte erreicht sind, dann wird die Studie geschlossen. Es bedarf natürlich insbesondere wegen der detaillierten Darstellung noch weitere Zeit, bis ein vollständiger Studienbericht verfasst werden kann. Deswegen ist es erklärbar, dass nach der Zeit Mitte 2016 noch etwas Arbeit nötig ist, bis diese Daten im Detail vorliegen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da hatten Sie eingangs Oktober/November genannt.

Herr Dr. Fraass (Amgen): Circa.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war ja die Eingangsbemerkung von Herrn Kropff, der gesagt hat: während des laufenden Verfahrens, so Oktober/November. – Das hatte ich mir notiert. Und die Studie, die Herr Paar angesprochen hatte? – Herr Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Für die Apherese studie wird es Mitte März das Key Results Memo geben, und zu der Anhörung zu Alirucumab am 22. März wird das Key Results Memo auch vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, Anregungen, Bemerkungen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen, was an Erkenntnissen aus Ihrer Sicht in dieser Anhörung besonders bemerkenswert war, und danach könnten wir die Anhörung schließen. – Herr Kropff, bitte.

Herr Dr. Kropff (Amgen): Vielen Dank, Professor Hecken. Wir bedanken uns für die gute Diskussion. Ich glaube, wir haben das diskutiert, was uns auch ein Anliegen war, nämlich die Patientengruppe, für die es den höchsten Bedarf gibt, die unzweifelhaft schon jetzt Zugang zu dieser neuen Therapieoption braucht.

Für uns ist Repatha wirklich ein sehr ungewöhnliches Beispiel, ein Musterbeispiel erfolgreicher translationaler Forschung. Wir sind mit Nachdruck der Ansicht, dass die Studiendauer für den gewählten Endpunkt LDL-C angemessen und aussagekräftig ist und keinerlei Zweifel am sofortigen und unverminderten Effekt auf LDL-C bestehen können. Wir glauben, unser Dossier war und ist bewertbar. Wir glauben weiterhin, wie ausführlich diskutiert, dass es ein valider patientenrelevanter Endpunkt ist, insbesondere für dieses Wirkprinzip, das die identische Endstrecke mit Statinen teilt, nämlich die hepatische LDL-C-Rezeptor-Hochregulation, und die von Herrn Professor Klose erwähnte genetische Validierung im Hintergrund hat.

Das alles, glauben wir, kann Grundlage für einen Zusatznutzen sein. Wir haben die Unterversorgung diskutiert, insbesondere von Hochrisikogruppen, die mit bisherigen Therapien außer Apherese keine Chance auf Zielwerterreichung haben. Wir glauben, dass für insbesondere diese Gruppe Repatha als Durchbruch anzusehen ist.

Abschließend erlauben Sie uns, zu sagen, wir halten in diesem Verfahren daher eine Lösung für sachgerecht, die der Patienten- und Arztsituation gerecht wird und eine Kontinuität in der Behandlung der Betroffenen erlauben wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese abschließende Bemerkung. Dank an alle, die heute hier waren, die mitdiskutiert haben, die Fragen beantwortet haben. Wir werden das jetzt zu werten haben und dann eine entsprechende Entscheidung treffen müssen. Wir können diese Anhörung damit schließen.

Schluss der Anhörung 11:37 Uhr