

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Alirocumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. März 2016
von 11:30 Uhr bis 13.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Art
Herr Prof. Dr. Paar
Frau Dr. Rosenfeld
Herr Dr. von Stritzky

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF):**

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

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie -, Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Nowak
Herr Prof. Laufs

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Frau Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Frau Bitzer
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

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

Frau Dr. Hradetzky
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer als **stellvertretende Stellungnehmer für ausgewählte Lipid-Ambulanzen:**

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen
Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Dr. Grajer
Frau Dr. Schludi

Angemeldete Teilnehmer der **Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e. V. (DGAF):**

Herr Prof. Dr. März
Herr Prof. Dr. Lorkowski

Angemeldete Teilnehmer des **Verbands forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton
Herr Gebhardt

Beginn der Anhörung: 11.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35a Alirocumab prejunct. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung vom 11.02.2016, die nun allseits bekannt sein dürfte, zu der Sie ja auch vielfältig Stellung genommen haben.

Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die DGAF. Dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, der Lipid-Liga, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung und eine gemeinsame Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipid-Ambulanzen, namentlich Herr Professor Dr. Ulrich Beil, dann Frau Prof. Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Herr Professor von Eckardstein, Herr Professor Dr. Klose, Frau Dr. Christel König, Herr Professor Dr. März, Frau Privatdozentin Britta Otte, Herr Professor Parhofer München, Frau Professor Steinhagen-Thiessen, Herr Professor Steinmetz, Frau Dr. Vogt, Herr Professor Weingärtner, Herr Professor Windler. Dann gibt es eine Stellungnahme der Patientenorganisation CholCo e. V., eine Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH und von Amgen, die beide mit ähnlichen Produkten entweder bei uns schon Gegenstand der Bewertung oder zulaufend im Zulassungsverfahren sind, dann vom BPI und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ein Hinweis zur Geschäftsführung: Wir führen ein Wortprotokoll. Deswegen sprechen Sie bitte, wenn Sie sich melden, ins Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen und die entsendende Institution.

Wir können uns heute über alles unterhalten, was aus Ihrer Sicht wichtig ist. Aus meiner Sicht sind es zwei oder drei Fragestellungen, die auf alle Fälle beantwortet werden sollten, zum einen, wann mit den Ergebnissen der kardiovaskulären Outcome-Studien zu rechnen ist. Darüber hatten wir mehrfach auch außerhalb dieser Veranstaltung gesprochen.

Dann stellt sich für uns die Frage zur Patientengruppe A, ob die Studienpopulation und die dazugehörige zVT in den Studien COMBO II (104 Wochen) und OPTIONS 1 und 2 (24 Wochen) nicht möglicherweise doch korrekt umgesetzt wurde – vor dem Hintergrund, dass nicht für alle Patienten die maximal zugelassene Statindosis auch gleichzeitig die maximal tolerierte Dosis darstellt, also die zentrale Frage für die Verwertbarkeit der Studienergebnisse.

Dann interessiert uns der Vergleich des Wirkstoffs versus LDL-Apherese-ESCAPE-Studie. Dazu haben wir etwas schriftlich bekommen. Dazu wollten Sie noch mündlich erläuternde Ausführungen machen. Uns interessiert zu der laufenden Outcome-Studie, welche Endpunkte hier erhoben werden. Dann interessieren die Anmerkungen der EMA: ähnliches Nebenwirkungsspektrum von Alirocumab wie Standard of Care, aber Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Validität von LDL-C. Hier sind gewisse Unklarheiten, und hier wird an verschiedenen Stellen auf die Outcome-Studie verwiesen.

Das sind drei Punkte, über die wir sprechen sollten. Ich würde zunächst, wie üblich, Herrn Professor Dr. Paar das Wort erteilen, damit er aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darstellen kann. Dann gehen wir in eine muntere Frage- und Antwortrunde. Bitte schön, Herr Professor Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Meine sehr geehrten Damen und Herren, zunächst einmal wieder ganz herzlichen Dank, dass wir das Eingangsstatement in dieser Form halten können.

Ich möchte kurz unsere Delegation vorstellen: Frau Art zu meiner Rechten, biomedizinische Chemikerin, im Wesentlichen operativ für das Dossier verantwortlich; Frau Rosenfeld ist Ärztin und Gesundheitsökonomin und leitet bei uns den Bereich Evidenzbasierte Medizin; Herr von Stritzky ist Internist und leitet das Medizinteam. Ich selbst bin auch Internist, Nephrologe und Intensivmediziner und leite bei Sanofi die Medizinische Abteilung Berlin und Frankfurt.

In Ihrer Einleitung sind genau die Punkte, die ich vorbereitet habe. Ich habe drei Feststellungen zu machen, und danach würde ich ganz gern kurz die Apherese-Studie vorstellen. Insofern bin ich etwas über der Zeit, die ich sonst hier verbrauche. Das ist aber der vierte Punkt. Ich werde mich bemühen, nicht zu viel aus der Stellungnahme zu wiederholen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Paar, machen Sie ruhig Ihre Ausführungen. Wir haben danach keine Anhörungen mehr.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Das führt jetzt gerade zur Entspannung, vielen Dank.

LDL ist aus unserer Sicht ein valides Surrogat in der Endpunktkategorie Morbidität. Das wäre die erste Feststellung.

Die zweite Feststellung - das hatten Sie auch schon gefragt, wir haben es auch begründet, ich würde es noch einmal vortragen -: Die zu Alirocumab vorgelegten Studien sind geeignet, nicht nur Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch Zusatznutzen zu belegen.

Drittens: PCSK9-Antikörper sollten nur dann eingesetzt werden, wenn eine gut dokumentierte, ausreichend lange, maximal verträgliche lipidsenkende Therapie, und zwar medikamentös und diätetisch, nicht zu einer ausreichenden Senkung geführt hat.

Zum ersten Punkt, zur Patientenrelevanz: Die kausale Rolle von LDL-C bei der Entstehung von pathologischen Gefäßveränderungen ist wissenschaftlich aus unserer Sicht zweifelsfrei belegt. Die echte Kausalität für mich persönlich wird eigentlich durch die genetischen Assoziationsstudien bewiesen. Es gibt eine Studie aus Detroit von Herrn Ference, der im letzten Jahr publiziert hat, dass die Patienten – ich will es einmal das genetische Glück nennen, das diese haben - die ein 6 mg/dl niedrigeres LDL-C haben, also das dann lebenslang, ein zehn Prozent niedrigeres Risiko haben, eine koronare Herzkrankheit zu erleiden.

Die Studien zur Sekundärprävention mit Statinen kann man, glaube ich, auch mit Fug und Recht als eindeutig bezeichnen. In allen Leitlinien, auch in der Leitlinie der AkdÄ, wird die Sekundärprävention mit Statinen unterstützt und auch vorgeschlagen. Die Studien, die theoretisch vielleicht gegen diesen Zusammenhang sprechen – auf diese kommen wir sicher noch einmal in der Diskussion - sind teilweise keine LDL-C-Interventionsstudien gewesen und waren auf andere Mechanismen ausgerichtet. Einige dieser Substanzen hatten auch Nebenwirkungen, die möglicherweise dazu geführt haben, dass ein geringer positiver LDL-Effekt auch sozusagen wieder aufgehoben worden ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Sebelipase-Alfa-Bewertung LDL-C-Senkung als Surrogat für die Reduktion koronarer Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität mit berücksichtigt. In den Methoden der vertragsärztlichen Versorgung wird ja auch die LDL-Apherese als eine von der GKV erbringbare Leistung dargestellt. Uns allen ist ja bewusst, dass aus den bekannten Problemen auch für diese Maßnahme der LDL-Apherese keine harten Endpunktdaten vorliegen. Ich möchte das zum LDL-C nicht weiter ausführen, denn bei der Anhörung zum Evolocumab ist das ausführlich diskutiert worden.

Nach der Outcome-Studie haben Sie gefragt. Die Outcome-Studie hat im November 2015 vollständig rekrutiert. Es sind 18.312 Patienten eingeschlossen, also jeweils ca. 9.000 an den beiden Armen. Es ist Ende 2017 mit der Vorlage der Outcome-Daten zu rechnen, mit einer Unsicherheit, weil auch diese Studie eine eventgetriebene Studie ist. Man weiß nie ganz genau, wann diese Events eingetreten sind. Die Studie könnte früher oder auch später beendet sein; aber das sind die Daten. Wir können dann gleich noch einmal genauer darauf eingehen.

Zweiter Punkt: Die zu Alirocumab vorgelegten Studien sind aus unserer Sicht geeignet, nicht nur Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch Zusatznutzen zu belegen. Das IQWiG hat letztlich die Studien als „nicht relevant“ bezeichnet – aus verschiedenen Gründen, weil bestimmte Dinge aus Sicht des IQWiG in den Zulassungsstudien nicht gut genug gemacht waren. Es wird von falscher Population, falscher zweckmäßiger Vergleichstherapie und zu kurzer Studiendauer gesprochen. Die Studiendauer ist in der Tat länger in besonders zwei Studien - darauf haben wir in der Stellungnahme hingewiesen - als zum Beispiel bei Evolocumab. Insofern gibt es hier schon Unterschiede in den Studiendesigns.

Was wir jetzt in der Stellungnahme einmal gemacht haben, ist, dass wir die Sichtweise des IQWiG einfach einmal angenommen und gesagt haben: Wir akzeptieren einmal die sogenannten falschen oder sogenannten richtigen Patienten, und wir akzeptieren die sogenannten falschen und sogenannten richtigen Vergleichstherapien, zu kurz oder ausreichend lang. Wir haben diese Analysen durchgeführt und diese beiden Populationen, die falschen und die richtigen, miteinander verglichen. Wenn man sich das anschaut, sieht man in dieser metaanalytischen Darstellung in den Forestplots in beiden Gruppen eine 50- bis 60-prozentige Senkung des LDL-C. Man sieht eigentlich keine Unterschiede zwischen den falschen und den richtigen Patienten.

Wir würden schon darum bitten, zu überlegen, ob man sich nicht doch die richtigen Patienten, die in ausreichender Zahl vorhanden sind, auch inhaltlich noch einmal anschaut und sich auch einer Bewertung zuwendet. Interessanterweise sehen wir bei der COMBO II, die Alirocumab mit Ezetimib vergleicht, sogar die sogenannten richtigen Patienten, also wo designtechnisch nach Meinung des IQWiG die Dinge in Ordnung sind, die eine 38-prozentige LDL-C-Senkung haben. Und die Patienten, bei denen vielleicht das nichtoptimale Design gewählt wurde, haben eine 27-prozentige Senkung, also eigentlich sogar genau umgekehrt ein stärkerer Effekt.

PCSK9-Antikörper sollten auch aus unserer Sicht nur dann eingesetzt werden, wenn eine gut dokumentierte Therapie nicht zu einer ausreichenden Senkung geführt hat. Ich möchte hier Professor Laufs aus der Anhörung zu Evolocumab wörtlich zitieren:

„Der Punkt aus Sicht der Kardiologie ist, dass es für jeden Patienten, der mit 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.“

Ich habe mir unter diesem Aspekt natürlich einmal angeschaut, wo Praluent®, also Alirocumab, im Moment verschrieben wird, was das für Patienten sind. Wir haben eine laufende nichtinterventionelle Studie. Ich hatte darum gebeten, die ersten Eingangsdokumentationen vorher zu uns in die klinische Forschung zurückzuschicken. Sechs der ersten 15 eingeschlossenen Patienten hatten, wenn man die Baseline-Daten durchguckt, klinisch den hochgradigen Verdacht auf eine familiäre Hypercholesterinämie. Sechs von den 15 Patienten hatten eine komplette Statin-Intoleranz. Mehrere Statine waren versucht worden, wenn man sich die CRFs anschaut. Neun der 15 Patienten wiesen eine gesicherte koronare Herzkrankheit auf, in den meisten Fällen mit Zustand nach Myokardinfarkt oder Stentinsertion. Die mit Statinen vorbehandelten Patienten hatten 40 bis 80 mg Atorvastatin, meist auch zusätzlich

Ezetimib. Last, but not least lagen die LDL-Werte dieser ersten Patienten bei Einschluss in die Studie zwischen 110 und 380 mg/dl. Das mittlere LDL-C betrug 185 mg/dl. Das ist jetzt sicher noch nicht repräsentativ, aber zumindest hat man den Eindruck, dass im Moment die verschreibenden Ärzte ganz gut verstanden haben, dass sie diesen Antikörper - das gilt sicher auch für andere Antikörper - nach maximal verträglicher lipidsenkender Therapie verschreiben und dass es sich in der allergrößten Anzahl um Sekundärpräventionspatienten handelt, die im Mittel sehr hohe LDL-C-Werte haben.

Sie hatten in der Anhörung zu Evolocumab, Herr Professor Hecken, die Frage gestellt, wie groß denn jetzt diese Population ist, die vielleicht noch nicht an der Apherese ist, aber im Prinzip kurz davor ist, so ähnlich wie die Patienten, die ich beschrieben habe. Der G-BA hat dann in den seinen Beschluss tragenden Gründen zu Evolocumab am 9. März ausgeführt - ich zitiere wörtlich -, dass „in dem Dossier zu Evolocumab die Daten nicht in Gänze nachvollziehbar“ sind und deshalb - wieder Zitat - „die Angaben zu den Patientengruppen aus dem Dossier von Alirocumab zugrunde gelegt werden, weil dort die Herleitung der Patientenzahlen in Teilen besser nachvollzogen werden“ könne.

Das hat unser Team, das zusammen mit IMS wirklich viel Arbeit in diese Analysen gesteckt hat, zuerst gefreut. Andererseits haben wir dann auch festgestellt - das haben wir auch im Dossier geschrieben; wir waren, ehrlich gesagt, damals, als wir unser Dossier geschrieben haben, mit den Analysen noch nicht vollständig durch -, dass die 1.200 bis 1.350 Patienten die absolute Untergrenze darstellen. Wir haben dann gesagt: Wir werden versuchen, das zusammen mit dem IMS auch weiter zu analysieren.

Ganz wichtig war - was zu diesem Zeitpunkt noch ausstand -: Wir hatten noch keine Langzeitverschreibung; denn es war ja die Frage: Ist es das wirklich nach den zwölf Monaten maximaler Therapie? Wir hatten auch noch keine gute Korrektur für Compliance, also: Wie viele Patienten haben sich das Rezept deutlich später geholt, als es eigentlich zu erwarten gewesen wäre? Das alles ist noch nachanalysiert worden, und wir haben es jetzt in der Stellungnahme vorgestellt.

Im Moment sagen diese Analysen im ganz groben Fazit, dass ca. 13.000 Patienten trotz ausreichend langer maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie weiter ein LDL-C über 130 mg/dl und ca. 40.000 Patienten ein LDL-C über 100 mg/dl haben. Wenn man diese Zahlen irgendwo zwischen 13.000 und 40.000 Patienten zugrunde legt, ist die Annahme von Professor Laufs, dass für einen Patienten, der auf Apherese ist, noch 20 Prozent von der Indikationsstellung her nahe dran sind, zutreffend. Das passt von den Größenordnungen her einigermaßen gut zusammen; es ist etwas höher.

Ich möchte für diesen ersten Teil zusammenfassen, dass wir von der Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung überzeugt sind, dass es sicherlich schon Sinn machen könnte, sich die Patienten, die nach harten IQWiG-Kriterien und auch vom Design her in Studien gut eingeschlossen waren, auch im Ergebnis anzuschauen, was die LDL-C-Senkung betrifft, und dass die ersten Daten, die wir im Haus haben, dafür sprechen, dass die Patienten, die im Moment diese Antikörper verschrieben bekommen, vorher auch ausreichende Therapieversuche hatten.

Ich möchte zum Schluss, wie angekündigt, die Apherese studie kurz zusammenfassen. Wir hätten natürlich diese Ergebnisse sehr gerne im Dossier vorgestellt. Wir hatten, als wir das Dossier schrieben, die erste Auswertung noch nicht; da waren die Patienten noch in der Studie. Das liegt sicherlich zum Teil - das muss man selbstkritisch sagen - auch an uns, da die Studie etwas zu spät gestartet ist. Wir hatten diese allerdings auch bewusst ein wenig verzögert, weil wir eine G-BA-Beratung abgewartet haben. Wir wollten die Endpunkte hier im Haus in einer frühen Beratung besprechen, was auch passiert ist. Was hinterher noch dazukam, ist, dass es die EMA etwas früher zugelassen hat. Dadurch ist es dazu gekommen, dass wir es erst letzte Woche vorgestellt und auch hier eingereicht haben.

Kurz lässt sich das Design wie folgt zusammenfassen: Es wurden insgesamt 62 Patienten eingeschlossen. Das sind Patienten, die aufgrund einer heterozygoten, familiären Hypercholesterinämie apheresiert wurden. Alle Patienten waren im Mittel schon sieben bis acht Jahre an der Apherese. Sie kannten also das Verfahren sehr gut, sie waren daran gewöhnt. Von den 62 Patienten waren 30 aus Deutschland - die Studie wurde in Deutschland und in den USA durchgeführt - und 32 aus den USA. Bei allen eingeschlossenen deutschen Patienten lag naturgemäß die Genehmigung der Apherese-Kommission vor; sonst wären sie nicht in Deutschland an einer Apherese gewesen. Die Frage, ob diese Patienten auch ausreichend therapiert wurden, war auch durch die Erstattung der Apherese und die Genehmigung ganz gut gesichert.

Man hat zwei zu eins randomisiert. Ein Drittel der Patienten erhielt in der Eingangsphase, in der man das Intervall ermitteln wollte, zusätzlich Placebos, zwei Drittel erhielten alle zwei Wochen subkutan 150 mg Alirocumab. Am Anfang gab es also eine Phase, wo man Apherese plus Placebo oder Alirocumab hatte. In dieser Phase hat man sozusagen die Basis-Apherese-Frequenz eines bestimmten Patienten ermittelt und gesagt: Seine Frequenz liegt im Wochenbereich, der Zwei-Wochen-Bereich hat das noch einmal bestätigt. Man hat dann ab der siebten Woche vor den geplanten Apheresen LDL gemessen. Wenn der LDL-C-Wert bei einer solchen Visite 30 Prozent unterhalb der Ausgangswerte in dieser Buntphase, also der ersten Phase, war, dann hat man gesagt: Der Patient oder die Patienten muss heute nicht apheresieren. - Also ein Patient, der in dieser ersten Phase vor Apherese immer 180 mg/dl hatte und in der neunten oder zehnten Woche mit einem Wert von 90 mg/dl kam, musste an diesem Tag nicht an die Apherese, musste nicht apheresiert werden.

Man hatte die Fallzahlplanung der Studie so gewählt, dass man gesagt hat: Die Studie hat dann ihren primären Endpunkt erreicht und gilt als statistisch positiv, wenn man eine Reduktion der Apheresefrequenz um 33 Prozent, also um ein Drittel, erreichen kann. Wenn das eingetreten wäre, wäre die Studie positiv gewesen. 39 von 41 Patienten unter Alirocumab erreichten diesen Endpunkt einer 30-prozentigen Reduktion und in der Placebo-Gruppe kein Patient. Das Ergebnis ist hochsignifikant und klinisch sicherlich relevant.

Noch viel bemerkenswerter war der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die überhaupt nicht apheresiert werden mussten. In der Alirocumab-Gruppe waren das 63,8 Prozent und in der Placebo-Gruppe null Prozent. Die unerwünschten Nebenwirkungen zwischen Alirocumab und Placebo waren vergleichbar. Also der Abbruch, der komplette Verzicht oder die wenigeren Apheresen wurden ausdrücklich nicht mit mehr Arzneimittelnebenwirkungen „bezahlt“.

Im Ergebnis heißt das, dass sechs von zehn Patienten überhaupt nicht apheresiert werden müssten, wenn sie mit Alirocumab behandelt werden würden, und dass auch fast alle übrigen Patienten deutlich seltener an die Maschine müssten. Wir sehen hierin eine spürbare Linderung der Erkrankung für diese Patienten, einen Hinweis auf Zusatznutzen, weil eine invasive Maßnahme für diese Patienten vermieden werden kann. Wenn man jetzt versucht, das Ausmaß des Zusatznutzens nach den IQWiG-Kriterien statistisch zu beschreiben, dann errechnet sich ein relatives Risiko, weiterhin mit Apherese behandelt werden zu müssen, von 0,38 - die Grenze des oberen Konfidenzintervalls beträgt 0,56 - und überschreitet damit nicht die Schwelle von 0,8. Dies entspricht nach diesen statistischen Orientierungsgrößen des IQWiG einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Alirocumab führt - zusammenfassend - zu einer signifikanten, klinisch hochrelevanten Senkung der Apheresefrequenz. Sechs von zehn Patienten müssten nicht mehr apheresiert werden. Aus unserer Sicht begründen die Ergebnisse dieser randomisierten kontrollierten und vom Design her auch vom G-BA beratenen Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Alirocumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Paar. Ich eröffne die Diskussion. Wer möchte sprechen? – Zuerst Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (Kassenärztliche Bundesvereinigung): Ich würde bei dem Vortrag, Herr Professor Paar, den Sie eben gehalten haben, gern einen Haken bei den nachgereichten Daten machen, die wir am Freitag erhalten und bereits angesehen haben, soweit das in der Kürze der Zeit möglich war. Sie haben dabei speziell auf die geringeren Apherese-Raten und auf die über 60 Prozent der Patienten im Alirocumab add on Arm, die ganz aussetzen konnten oder ganz ausgesetzt haben, abgehoben. Dazu ist meine Frage: Es hat sich ja bei der Lebensqualität, die erhoben wurde, erfreulicherweise trotz dieser deutlichen Vorteile bezüglich der Apheresehäufigkeit da nicht so viel gezeigt, zumindest kein signifikanter Vorteil.

Dazu eine weitere Frage: Könnte der Zeitpunkt des Absetzens - das war ja frühestens ab Woche 7 möglich, wenn ich es richtig verstanden habe, und ich nehme an, es war in beiden Armen möglich - dabei eine Rolle gespielt haben?

(Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Ja.)

Die Behandlungsdauer waren 18 Wochen; es liegen auch die 18-Wochen-Daten vor. Das ist ja nicht so sehr lange. Zu welchem Zeitpunkt haben die Patienten de facto abgesetzt? Wenn ein Großteil vielleicht in Woche 13 absetzt, dann könnte man verstehen, dass in Woche 18 noch nicht viel zu sehen ist. Könnten Sie uns dazu noch einige Hintergrundinformationen geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet die Frage von Frau Dr. Müller? – Frau Rosenfeld, bitte.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland): Wir haben uns sehr tiefgehend mit dem Thema Lebensqualität beschäftigt und uns dazu auch beraten lassen, auch mit der Frage nach einem geeigneten Instrument. Uns war sehr bewusst, dass wir jeweils mittels eines krankheitsspezifischen und eines generischen Instruments die Lebensqualität erheben sollten. Auf Rückfragen konnte uns leider auch der G-BA nicht weiterhelfen, was den krankheitsspezifischen Fragebogen betrifft, weil es einfach keinen gibt. Wir haben danach sogar noch eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und haben uns von Experten beraten lassen.

Es gibt einfach kein Instrument, das hierfür geeignet wäre, sodass wir uns dann auf jeden Fall für die Erhebung über ein generisches Instrument entschieden haben. Auch da wurde uns von Experten vorher schon gesagt, dass sich der Effekt wahrscheinlich in dieser Zeit nicht zeigen lassen, insbesondere auch, weil genau diese Themen von einem Patienten, der an der Apherese ist, gar nicht in dem Maße abgefragt werden.

Das ist also sehr schwierig. Trotzdem wollten wir es erheben und wollten auch ein Gefühl dafür bekommen, wie es den Patienten geht. Was wir gesehen haben, ist, dass die Patienten eine relativ schlechte Lebensqualität haben. Wir haben den Well-being Questionnaire 22 verwendet. Er liegt bei bestem Wohlbefinden bei 66. Die Patienten hatten zu Beginn der Studie einen Wert von 22 bis 24. Wenn man das mit altersgleichen Patienten, beispielsweise Diabetes-Patienten, vergleicht, sind sie bei einem doppelt so hohen Score. Da sieht man auch, wie beeinträchtigt diese Patienten in Bezug auf Lebensqualität sind.

Sie haben die Frage gestellt: Kann der Zeitpunkt des Abfragens eine Rolle spielen? Abgefragt wurde zu Beginn der Studie, also beim ersten Besuch, ab Randomisierung, und dann beim letzten Besuch, also in Woche 18. Die Patienten waren - das muss man bedenken - schon sieben oder acht Jahre an

der Apherese. Das heißt, sie haben sich an den Zustand der Apherese schon gewöhnt. Das ist der Wert null sozusagen. Für die Patienten hat sich insofern auch während der Studienlaufzeit wenig geändert, als sie trotzdem wöchentlich in ihr Zentrum kommen müssen, trotzdem ihre Blutabnahmen bekommen und sich während der ersten sechs Wochen der Apherese unterziehen müssen. Das ist natürlich sehr konservativ, vor allem auch, weil die zweite Erhebung zum Zeitpunkt der Woche 18 erfolgt ist. Der Wert wäre möglicherweise - das ist spekulativ - höher, wenn der Patient diesen Aha-Effekt hätte: Oh, ich bin heute zum ersten Mal nicht mehr an der Apherese! - Das ist ein gutes Gefühl. Das haben wir nicht so erhoben, das kann man auch an dieser Stelle nicht abschließend beurteilen; aber das mag eine Rolle spielen. Wir sind der Meinung, dass vor allem für die Patienten, die nicht mehr an die Apherese müssen, der Lebensqualität-Effekt erst dann zum Tragen kommt, wenn sie nicht mehr diese wöchentlichen Besuche haben, also eigentlich letztendlich nach Beendigung der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Dr. Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu den Ausführungen zum Anwendungsgebiet A zunächst eine Frage, beginnend mit der von Ihnen geäußerten fraglichen Validität des Surrogats LDL-C. Das ist in mehreren Verfahren diskutiert worden, auch im vorhergehenden Verfahren des G-BA. Einfach noch einmal der Hinweis: Es ist nicht sinnvoll, eine Analyse durchzuführen, die eine Validierung suggerieren soll, in der die negativen Studien ausgeblendet werden, so wie Sie das jetzt in Ihrer Abbildung auch wieder gemacht haben. Sie sagen, Sie machen eine systematische Recherche, identifizieren Studien, die negativ sind, beschreiben diese auch, nehmen sie dann aber nicht in die tatsächliche Analyse, die Regressionsanalyse, auf. Das macht keinen Sinn.

Die Frage, die ich habe, bezieht sich auf die COMBO-II-Studie. Da geht es um den Punkt, den Herr Hecken in der Einführung auch genannt hat, nämlich: Gibt es eigentlich Patienten, die unter einer nichtmaximalen Statindosis schon ausreichend mit dieser Statindosis vorbehandelt sind? Ich würde grundsätzlich erst einmal sagen: Ja, so etwas kann es geben. Also, eine nichtmaximale Dosis kann trotzdem für den individuellen Patienten maximal sein. Das Problem in der COMBO-II-Studie ist nur, dass Sie das nicht beschrieben und nicht dokumentiert haben, weil es kein Einschlusskriterium war.

Sie haben eben selber zu den Verordnungsdaten in Deutschland gesagt, aus Ihrer Sicht sei die Voraussetzung für die Anwendung von Alirocumab eine vorherige sehr gut dokumentierte, ausführliche, ausreichende, maximale Behandlung. Die Frage ist: Wie ist in der COMBO-II-Studie sichergestellt worden - gibt es eine entsprechende Dokumentation, dass nichtmaximale Statindosierungen deswegen bei diesen individuellen Patienten jeweils nicht maximal waren, weil sie unter einem möglicherweise stattgefundenen Therapieversuch mit einer höheren Dosierung nichttolerierbare Nebenwirkungen hatten? Gibt es eine solche Dokumentation oder gibt es eine solche Dokumentation nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Frau Art, bitte.

Frau Dr. Art (Sanofi-Aventis Deutschland): Wir haben leider keine Dokumentation, warum die untere Grenze von dem High-Intensity-Statins und nicht die höhere Dosis gegeben wurde. Aber die Hochdosis-Statins-Therapie sehen wir als maximale Therapie an. Wenn Sie sich die amerikanische Leitlinie anschauen, sehen Sie, dass Rosuvastatin 20 bis 40 mg und Atorvastatin 40 bis 80 mg einer Hochdosis-Statins, was einer maximalen Therapie gleichgesetzt werden kann, entspricht. Wir sehen auch in unseren eigenen Studien, den OPTIONS-Studien, dass eine Verdoppelung von 40 auf 80 mg Atorvastatin zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung von gerade mal vier Prozent führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage dazu, Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Nicht nur eine Nachfrage, sondern eine Beschreibung dessen, was Sie gerade gesagt haben. Sie haben beschrieben, dass das eine hohe Dosis ist. Okay, es ist eine hohe Dosis. Es geht aber um eine maximale Dosis, und zwar eine individuell maximale Dosis. Wenn Sie das gleichsetzen - also eine hohe Dosis wäre eine individuell maximale Dosis -, dann ist das schlicht und einfach nicht richtig. Dass Sie das für sich für die Studie gemacht haben, ist zunächst erst einmal so festzustellen. Aber im Grunde genommen sind Sie dann in der Studie nicht so vorgegangen, wie es Herr Paar eben beschrieben hat, was eigentlich das sinnvolle Vorgehen innerhalb einer Versorgung wäre, wie Sie es auch festgestellt haben, eigentlich eine vollständige gute Dokumentation. Ich denke, für zukünftige Studien wäre es sicherlich sinnvoll und erforderlich, das entsprechend als Einschlusskriterium zu machen und eine solche Dokumentation auch zu verlangen.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Herr Kaiser, die Kritik ist zu akzeptieren. Das hätte man in der Tat genauer dokumentieren müssen: Warum ist das jetzt nicht der Fall gewesen? Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wenn Sie jetzt wirklich die Patienten analysieren - und das sind wirklich ausreichend viele, die auch unter Ihren Kriterien eine maximale Therapie hatten -, dann ist das Ergebnis nicht wesentlich unterschiedlich. Wir sehen keine Heterogenität. Insofern ist für mich immer noch die Frage: Warum schaut man sich dann nicht wenigstens die Ergebnisse dieser Patienten an und nimmt auch inhaltlich dazu Stellung, anstatt zu sagen: „Das ganze Design hat nicht gepasst“?

Herr Dr. Kaiser: Da komme ich auf einen Satz, den Sie eben auch in Ihrer Einleitung gesagt haben: Hier ist das Ergebnis sogar genau umgekehrt. Das suggeriert ein bisschen die Vermutung, dass wir ein Interesse an einem geringeren Ergebnis hätten. Nein, Herr Paar, wir wollen ein richtiges Ergebnis haben. Selbstverständlich wäre es sinnvoll gewesen, wenn Sie im ursprünglichen Dossier eine solche Analyse vorgelegt hätten. Die haben Sie noch nicht vorgelegt; das ist das Problem!

Daneben gibt es in der Studie nicht nur das Problem der niedrigen oder der nichtmaximalen Dosierung, sondern Sie nehmen als Einschlusskriterium für die Patienten auch die lokale Verschreibungspraxis. Lokale Verschreibungspraxis ist kein sinnvolles Einschlusskriterium für eine Nutzenbewertung in Deutschland, wo die Zulassungsvoraussetzung eine individuell maximal tolerierte Statindosis ist. Darum geht es, um das richtige Ergebnis, egal, ob das größer oder geringer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte Herr Paar, dann Frau Rosenfeld.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Nummer eins: Ich wollte nicht irgendwie suggerieren, dass etwas in die richtige oder falsche Richtung geht, sondern einfach nur das sagen, was die Subgruppenanalyse gezeigt hat.

Das Zweite ist: Natürlich kann man fragen: Warum haben Sie das nicht schon im Dossier? Die Kritik nehme ich auf. Aber Gott sei Dank gibt es hier in diesem Verfahren ein Stellungnahmeverfahren, und das baut darauf auf. Wir haben im Stellungnahmeverfahren diese Analysen durchgeführt. Ich finde das nicht zu spät. Jetzt will ich aber doch an Sie appellieren und zurückfragen, warum man sich diese Patientenpopulationen nicht doch noch einmal anschauen kann, bei denen es - jetzt bin ich ganz vorsichtig - vielleicht ein wenig richtig gemacht worden ist. Das ist meine konkrete Frage. Aber Frau Rosenfeld wollte auch noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): „Ein wenig richtig“ gibt es nicht, Herr Paar, entweder richtig oder falsch! - Bitte, Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland): Genau. An dieser Stelle würde ich gern einhaken. Wir haben an der Subgruppenanalyse eben gezeigt, dass der Effekt beibehalten ist. Wenn dann gemäß IQWiG diese Subgruppe als richtig bezeichnet wird - das sehen wir ja nicht so -, wäre das sogar noch besser. Das ist das, was Herr Paar eigentlich sagen wollte.

Der zweite Punkt: Wir hätten uns natürlich diese Subgruppen ansehen können, wenn wir gewusst hätten, dass die Vortherapie oder Vergleichstherapie so vom IQWiG interpretiert wird. Darauf möchte ich noch einmal hinweisen. Das Patientensegment A lautet ja: „Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Liquidsenkung nicht ausgeschöpft sind und für die Statine infrage kommen.“ Die zVT war festgelegt als maximal tolerierte und diätetische Option zur Liquidsenkung mit Betonung auf „maximal toleriert“. Wir konnten an dieser Stelle nicht wissen, wie das IQWiG das dann interpretiert. Wir haben es auf unsere Art interpretiert, weil wir der Meinung sind, dass die Patienten bereits maximal toleriert sind - aus den verschiedenen Gründen. Sie haben nicht nur Statine bekommen, sondern sie haben gerade im Fall der COMBO-II-Studie zusätzlich Ezetimib bekommen, und zwar alle Patienten im Kontrollarm. Wir gehen davon aus, dass Patienten tatsächlich nur Ezetimib erhalten, wenn sie vorher mit Statinen maximal austherapiert sind.

Daher, meine ich, ist hier die Interpretation des IQWiG ein Stück weit nicht in sich schlüssig. Denn Patienten, die bereits maximal therapiert sind, kann man nicht maximal mit dem gleichen Medikament eskalieren. Es steht so auch nicht in der zVT. Es heißt für mich: Intensivierung der Statin-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Herr Paar, es ist vielleicht ein Missverständnis, dass ich mich gegen irgendeine Auswertung dieser Daten wehre. Das ist überhaupt nicht die Entscheidung des IQWiG, sondern das ist die Entscheidung des G-BA, wie diese Daten im Verfahren berücksichtigt werden. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass die Art und Weise, wie die Studien durchgeführt worden sind, im Widerspruch dazu sind, was Sie auch zu der Behandlung in Deutschland sagen – eine vernünftige Dokumentation; daraus kann man ja für die Zukunft lernen. Sie haben jetzt entsprechende Analysen durchgeführt. Ergänzend nur der Hinweis: Das haben Sie auch nur zum Teil gemacht, nämlich für die COMBO-II-Studie vollständig. Hier geht es aber um die Gesamtheit der Endpunkte und nicht nur um *einen* Endpunkt. Bei den anderen Studien haben Sie sich, möglicherweise wegen der Studiendauer, auf einen Endpunkt beschränkt, aber haben nicht geschaut, was sonst noch in den Endpunkten passiert. Wenn – das ist auch klar -, dann muss man das natürlich vollständig machen und nicht nur selektiv für einen Punkt. Aber für die COMBO-II-Studie haben Sie das ja gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Bitte, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage zur Statin-Intoleranz. Es ist nicht so, dass das IQWiG eine eigene Definition macht, sondern die Fachinformation hat ja ein sehr standardisiertes Verfahren, das bezüglich der Dosis etwas unterschiedlich für die verschiedenen Statine ist. Aber es ist immer wieder gleich, CK-Bestimmung usw. usf. und auch wieder Ansetzen. Es hebt weniger auf die Symptomatik ab, weil wir alle wissen, dass es durch die Alltagsbelastung - Osterlauf usw. - auch zu Muskelkrämpfen kommen kann. Mir ist das überhaupt nicht klar. Wechselwirkungen waren in der Statin-Intoleranz nicht ausgeschlossen. Wir wissen, dass Statine eine Vielzahl von Wechselwirkungen haben. Die hätte man ja mindestens ausschließen müssen, um die Statin-Intoleranz festzustellen und die Frage zu klären: Wieso sind denn bei einem zweiten Statin in niedrigster Dosierung die Muskelenzyme so hoch gegangen, dass man einen tatsächlich objektiven Parameter hat, um zu sagen: „Das geht nicht“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland): Es wurden mehrere Fragen gestellt. Erst einmal dazu, welche Definition gewählt wurde: Sie haben richtig gesagt: Patienten gelten als Statin-intolerant, wenn sie mindestens zwei unterschiedliche Statine aufgrund skelettomuskulärer Nebenwirkungen und anderer Nebenwirkungen nicht vertragen haben: das eine Statin in der niedrigsten Dosierung, das andere in beliebiger Dosierung. Und es war gefordert, dass die Symptome nach Absetzen wieder vollständig verschwinden. Die Definition hier ist angelehnt an verschiedene Guidelines, einmal der EMA; sie hat eine Guideline zur Untersuchung von Wirkstoffen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen und fordert genau diese Punkte. Die Definition ist sogar identisch mit der Leitlinie der FDA und auch in enger Übereinstimmung mit Guidelines anderer Fachgesellschaften, unter anderem der National Lipid Association. Wir haben auch diese Studien vorher prüfen lassen und sind zu Ethikkommissionen gegangen. Diese Definition wurde auch jeweils akzeptiert.

Trotzdem verstehe ich Ihre Einwände. Wir haben auch an dieser Stelle noch einmal ein Gutachten von Professor Kreutz, Leiter des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie an der Charité, eingeholt, weil wir dieses Thema noch einmal näher beleuchten wollten. Er kommt genau zu dem Schluss, dass die Definition, die im Odyssey-Studienprogramm gewählt war, sehr am klinischen Alltag orientiert und damit auch in der Praxis gut umsetzbar ist. Es gibt auch einem behandelnden Arzt etwas in die Hand. Was nicht erhoben worden ist - damit haben Sie recht -, sind zum Beispiel Kreatinkinase und andere Laborparameter. In manchen Leitlinien wird das gefordert, aber nicht in allen. Wir haben uns an dieser Stelle einfach für eine praktisch umsetzbare Definition entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage von Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Es verwirrt, denn auch die Fachinformation in den USA enthält zwingend den Hinweis: Wenn muskulös-skeletale Probleme auftreten und von Patienten geschildert werden, muss CK gemacht werden.

(Zuruf: Bei den Statinen!)

– Bei den Statinen. Deshalb mag das praxisorientiert sein, aber viel zu vage. Denn es können ja Allergiesymptome aufgetreten sein, und eine differential-diagnostische Abklärung hat es dann also nicht gegeben.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland): Wir haben eine Studie zur Statin-Intoleranz durchgeführt. Wir haben Patienten eingeschlossen, die Statin-intolerant sind, und haben das anamnestisch erhoben.

(Frau Dr. Grell: Also subjektiv vom Patienten und vom Arzt bestätigte Statin-Intoleranz!)

Ich würde das jetzt nicht subjektiv, sondern schon objektivierbar nennen. Man setzt ja nicht Therapien beliebig ab, nur weil jemand vielleicht subjektiv heute einmal über Muskelschmerzen klagt. An dieser Stelle würde ich vielleicht auch einmal die Mediziner aufrufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben jede Menge Wortmeldungen!

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Erst einmal, Frau Grell, haben Sie recht: Es gibt keine universelle Definition für Statin-Intoleranz. Wenn man ein Phase-III-Programm aufsetzt - das ist nicht nur in Deutschland gelaufen -, dann wird man wahrscheinlich Kompromisse zwischen verschiedenen Leitlinien machen und eine Definition durch ein Studienprogramm durchziehen. Wir können dem nicht widersprechen. Wir haben sicherlich nicht die härtesten Kriterien der Statin-Intoleranz ge-

wählt mit CK-Erhöhung, das ist in dem Programm nicht der Fall gewesen. Aber es gab, wie Sie gesehen haben, die Re-Challenge mit dem zweiten Statin. Professor Kreutz hat das mit dem Gutachten auch eingereicht und auf den Punkt gebracht. Er sagt: Es ist eine - will ich mit meinen Worten sagen - ganz gute Zusammenfassung der internationalen Leitlinien, was Definitionen betrifft, die da gewählt worden ist. Es ist aber, was CK betrifft - er macht ja auch den Punkt -, nicht die härteste. Das muss man so stehen lassen und wohl auch so akzeptieren.

Was man definitiv aber auch sagen muss, ist die Definition, so wie sie in der ALTERNATIVE-Studie gewählt worden ist mit einer Re-Challenge dann noch einmal mit einem dritten Statin, schon gereicht hat, dass eine Ethikkommission in Deutschland gesagt hat: Die Studie ist nicht durchführbar. - Wir haben also eine klare Ablehnung einer Universitätsethikkommission bekommen, also eine Investigatorin, die es eingereicht hat, mit dem Hinweis: Diese Definition ist uns zu hart, um einen Patienten in ein RCT zu schicken. - Ich glaube, das zeigt die Spannbreite, in der so ein Studienprogramm steht, ganz gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt eine Frage an Frau Müller: Haben Sie etwas zu diesem Komplex oder zu einem anderen Bereich?

(Frau Dr. Müller (KBV): Nicht zu diesem Komplex.)

Dann nehme ich Sie in der Liste nach hinten. Bitte jetzt Herr Professor Mühlbauer, dann Frau Professor Steinhagen-Thiessen und Herr Professor Laufs zu dem jetzt aktuellen Fragenkomplex. Dann reden wir weiter.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Ich will mich eigentlich gar nicht mehr zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu dieser aktuellen Diskussion, auslassen. Die AkdÄ hat auch sehr dezidiert Stellung genommen. Das kann jeder nachlesen. Es kommt nichts Neues dazu, wenn ich das jetzt noch einmal zusammenfasse. Ich möchte das deshalb nicht adressieren, weil ich eigentlich denke, dass das ein bisschen im Hintergrund eines größeren Problems zu sehen ist, das die AkdÄ mit der aktuellen Studien- oder Datenlage hat. Das ist etwas, was wir hier überhaupt noch nicht adressiert haben. Wir reden über eine Surrogatvariable in diesen Outcome-Studien. Das heißt, das Therapieziel betrifft primär natürlich den LDL-Wert; aber was eigentlich erreicht werden soll, ist eine Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen. Darüber wissen wir bezüglich der Substanz bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt sehr wenig, auf jeden Fall zu wenig, um hier einen Zusatznutzen zuerkennen zu können.

Es gibt tatsächlich Daten, diese muss man allerdings ein bisschen anders suchen. Das sind nicht die primären Variablen, sondern das sind Morbiditätsdaten. Diese sind auch in mehreren Studien, in Modul 4A angegeben, erfasst worden. Wenn man kardiovaskuläre Morbiditätsdaten zum Beispiel der Odyssey, der COMBO II oder auch der OPTIONS 1 dazu findet, sieht man, dass tatsächlich die Unterschiede in den kardiovaskulären Ereignissen einmal zugunsten und einmal zuungunsten von Alirocumab zu sehen sind. Das heißt, hier ergibt sich ein Patt, und das wird auch relativ gut durch eine Metaanalyse unterstrichen, im *New England Journal of Medicine* publiziert, wo am Schluss ein relatives Risiko von 1,0 herauskommt.

Dagegen wird man jetzt argumentieren können: Gut, viele dieser Studien sind natürlich zu kurz, als dass man das betrachten kann. Aber aus der Sicht der AkdÄ zeichnet sich im Moment noch keine Datenlage ab, die einen patientenrelevanten Nutzen wirklich beweist. Natürlich kann man geteilter Meinung sein über die Validität der Surrogatvariable LDL. Ich hoffe, dass wir uns darüber heute nicht allzu lange streiten müssen. Da gibt es letztlich zwei Lager auf der Welt. Es mag noch so plausibel sein, aber im Sinne einer Evidenz bewiesen ist der Kausalzusammenhang nicht. Da sind wir übrigens

in erstaunlicher Übereinstimmung mit der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften. Da werden sehr explizit auch die Gegenargumente gegenüber der LDL-Hypothese erörtert. Vielleicht kommen die Fachgesellschaften dann zu einem anderen Schluss; aber die Tatsachen beschreiben sie im Prinzip genauso wie die AkdÄ.

Das heißt, wir sehen hier in der Stellungnahme der AkdÄ noch zu wenig Daten, was einen patientenrelevanten Zusatznutzen auf der Nutzenseite angeht. Wir möchten aber auch noch einen Hinweis auf mögliche Nebenwirkungsrisiken anbringen. Auch da sind es eher Signale als bewiesene Dinge. Ich rede von den neurokognitiven Störungen. Vielleicht ist es sogar ein Klasseneffekt, weil wir sehr ähnliche Daten, ähnliche Signale auch beim ersten Vertreter dieser Substanzklasse gesehen haben. Das sind numerische Signale. Wenn ich von neurokognitiven Effekten spreche, dann meine ich Demenz, Gedächtnisstörungen und Dinge, die man natürlich als Patient nicht so gerne haben möchte.

Das heißt, vor diesem Hintergrund sehen wir bisher noch keine patientenrelevanten Outcome-Daten. Wir verweisen auf das, was Herr Professor Paar schon gesagt hat: dass die Outcome-Studie unterwegs ist. Vielleicht werden wir im Jahr 2018 - vorher werden wir wohl keine Schau der Daten haben - etwas schlauer sein, was den patientenrelevanten Nutzen angeht. Ich finde, dann wird es spannend, sich über die verschiedenen Subpopulationen, die da getestet wurden - zweckmäßige Vergleichstherapie usw. -, zu unterhalten. Aber solange die richtige Evidenz - nämlich eines patientenrelevanten Zusatznutzens - nicht erbracht ist, sehe ich das ein bisschen nachrangig.

Ich habe diese neue Studie an Lipid-Apherese-Patienten sehr erfreut zur Kenntnis genommen. Die Daten haben wir noch nicht gesehen. Deshalb kann ich sie nicht kommentieren. Aber es wäre auch reflexartig von mir als Pharmakologen und Nichtlipidologen die Idee gewesen, dass man erst einmal bei dem Patientenkollektiv anfängt. Denn eine Apherese dauerhaft, über Jahre ist bestimmt kein Vergnügen. Dementsprechend bin ich ganz hoffnungsvoll. Aber ich kann es im Moment noch nicht kommentieren und nicht sagen: Das ist vielleicht dann das Patientenkollektiv. Bei allen anderen muss man schlicht auf die echten Outcome-Daten warten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Die zunächst auch im G-BA als zielführend angesehene Konzentration auf Hochrisikopopulationen, die heute eben Apherese-Patienten sind, deutet sich auch schon ein bisschen bei dem bereits mehrfach erwähnten Produkt des Mitbewerbers, des ins Werk gesetzten Verfahrens zur Implementierung eines Verordnungsausschusses an. Insofern müssen wir uns vielleicht auch der guten Ordnung halber noch einmal über Hochrisikopatienten und die anderen Populationen unterhalten. Aber ich würde zunächst Frau Professor Steinhagen-Thiessen, Herrn Professor Laufs und dann noch einmal zur Nachfrage und Ergänzung Frau Grell das Wort erteilen und danach zu dem Themenkomplex von Frau Müller kommen. Frau Professor Steinhagen-Thiessen, bitte.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen): Ich würde sehr gern noch etwas zum Thema Statinunverträglichkeit sagen. Das beschäftigt uns als Kliniker wirklich jeden Tag. Man kann sagen: Bei der Statinverträglichkeit gibt es alle mathematische Möglichkeiten, die nur denkbar sind. Wir haben Patienten, die eine Statinunverträglichkeit haben, die darüber berichten und keinerlei Kreatinase-Erhöhung haben; natürlich haben wir auch welche damit. Dann haben wir welche, die Schmerzen haben und deshalb kommen. Wir haben aber auch Patienten, weil wir natürlich immer als Sicherheitsparameter die CK und die Leberwerte usw. mit messen, die überhaupt nichts klagen. Aber seit wir sie mit Statin behandeln, ist die CK ziemlich hoch. Es gibt also wirklich alles.

Aber was wir auch gelernt haben - das darf man auch nicht unter den Tisch kehren -, ist, dass wir eine Reihe von Patienten haben, die eine heterozygote Form einer Muskelerkrankung haben. Das sind meistens sehr seltene Erkrankungen, und die erkennt auch nicht jeder; denn es ist nicht ganz trivial, dahinterzukommen. Aber diese Patienten leben ihr Leben lang gut mit dieser Muskelerkrankung. Sie bekommen dann plötzlich ein Statin, das die ganze Sache triggert. Dann haben wir Patienten, die zwei bis drei Jahre Statine nehmen, und sie haben gar nichts. Auf einmal haben sie CK zu hoch und haben Schmerzen. Es gibt also wirklich alles. Es gibt natürlich auch solche, wie wir bei den Snipes nachweisen können, die ganz besondere Formen haben, was dann auch noch biochemisch bewiesen ist. Aber das trifft auch nicht für alle zu. Ich glaube, dass das Thema Statinunverträglichkeit uns alle noch mehrere Jahre beschäftigen wird. Jedenfalls ist es ein weites Feld.

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

Herr Prof. Laufs (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung [DGK]): Es geht um die Statin-assoziierten Muskelschmerzen. Der Begriff Statin-Intoleranz ist manchmal ein bisschen fehlleitend. Die Frage ist: Welche maximale Statindosierung kann ein Patient vertragen? Wir haben in mehreren Konsensurunden vorgeschlagen und auch im *Deutschen Ärzteblatt* dargelegt, dass das ein ausführlicher, sorgfältig durchzuführender Prozess ist, der auch mehrere Monate dauert, bis wir für die Patienten, die solche Beschwerden haben – das hat mit der CK gar nichts zu tun -, die maximal tolerierte Statindosis ermittelt haben. Dann ist die Frage: Welche LDL-Werte können wir erreichen? Danach richtet sich das Risiko für den Patienten.

Wir stehen - da haben sich die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin viele Gedanken gemacht - für eine Gruppe mit dem Rücken an der Wand: Das sind Patienten mit hohem Risiko und hohem LDL trotz der maximal tolerierten oralen Therapie. Das sind Patienten, die im Prinzip für eine Apherese infrage kommen, auch nach den derzeitigen Empfehlungen des G-BA. Viele dieser Patienten gehen gar nicht an die Apherese; das zum Thema Lebensqualität. Das ist ja schon eine Positivauswahl. Jeder hier im Raum sollte sich einmal vorstellen, was es für sein Leben bedeuten würde, einmal in der Woche für einen Nachmittag nicht berufstätig sein zu können, sondern ein belastendes extrakorporales Verfahren durchzumachen, wo große Nadeln in seinen Arm gesteckt werden. Wenn man sich das vorstellt, ist die Frage nach der Lebensqualität auch ein Stück weit beantwortet.

Jetzt ist eben der Punkt, dass wir solche Patienten mit hohem Risiko und hohem LDL haben, wo wir für die Phase bis zum Vorliegen der ja schon voll rekrutierten Endpunktstudie eine Therapieoption brauchen. Da, meine ich, ist es gerechtfertigt, das LDL zu betrachten, auch die vorliegende Datenlage zu betrachten. Wenn ich das sehe, kann ich mir etwas Polemisches nicht verkneifen, wenn ich das als Steuerzahler sagen darf, Herr Kaiser: Dass jetzt bei so vielen inhaltlichen und wissenschaftlichen Fragen vom IQWiG überhaupt keine Stellungnahme kommt, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Laufs. Wir nehmen die auch polemische Schlussbemerkung zur Kenntnis. – Frau Grell, Sie haben sich zu Wort gemeldet.

Frau Dr. Grell: Frau Professor Steinhagen-Thiessen, Sie würden mir doch zustimmen, dass schon, um eine Gefährdung des Patienten auszuschließen, die CK-Bestimmung Pflicht ist und auch dokumentiert wird?

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen): Habe ich etwas anderes gesagt? Etwa, dass wir es nicht machen?

Frau Dr. Grell: Nein. Ich wollte es nur noch einmal klarstellen, weil es hier zu diesen Patienten keine Auswertung von Sanofi gibt.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen): Aber es gibt bestimmt die Daten, oder?

Frau Dr. Grell: Eben wurde gesagt: Nein.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen): Der Studieneinschluss war eben auf Basis anamnestischer Angaben. Es war ja nicht unmittelbar nach Auftreten der Statin-Intoleranz, dass der Patient in die Studie eingeschlossen wurde.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Wenn ein Patient von Frau Steinhagen-Thiessen in der Studie gewesen wäre, hätte er zwingend vorher die CK gehabt. Sie haben ja recht mit dem Punkt: Es ist nicht bei hundert Prozent der Patienten die CK vorher dokumentiert worden. Sie können aber sicher davon ausgehen, dass die meisten Zentren, die Patienten einschließen, es genauso handhaben wie Frau Steinhagen-Thiessen. Der CHF war in der Tat leider nicht für den heutigen Tag gedacht. Da muss ich einmal ganz ehrlich die Wahrheit sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Professor März bitte, dann Frau Steinhagen-Thiessen. Danach wenden wir uns einmal der Hochrisikogruppe zu.

Herr Prof. Dr. März (Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung): Gerade als Labormediziner müsste ich mich natürlich freuen, wie weidlich CK-Werte gemessen werden. Aber in dem Fall muss ich sagen: Die CK ist völlig unspezifisch. Sie schließt weder eine Statin-indizierte Myopathie aus, noch ist sie beweisend.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen): Ich möchte noch einmal betonen, dass es auch Leute gibt, nicht zu wenige - ich kann sie Ihnen gleich aus unserer Klientel vorstellen -, die massive Muskelschmerzen haben; aber nichts mit der CK. Dahinter stecken noch so viele verschiedene Sachen. Ich kann mir auch nicht vorstellen, dass jemand den Patienten einschließt, aber doch zu dem Schluss „Statin-Unverträglichkeit“ kommt und nicht vorher erst einmal einiges probiert hat. Das machen doch alle. Das wird bei uns schon nicht so schlecht gehandhabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (Kassenärztliche Bundesvereinigung): Eigentlich wollte ich jetzt zu einem anderen Punkt übergehen. Ich habe noch eine ganz kurze Rückfrage zu der Diskussion von eben. Der Stellenwert der CK scheint etwas kontrovers gesehen zu werden. Sprechen wir in diesem Fall von der CK oder von der CKMB?

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Von der CK haben wir gesprochen, nicht von der CKMB.

Frau Art sagt mir gerade, dass wir für eine der Studien CK-Auswertungen haben. Die werden wir Ihnen nachreichen.

Frau Dr. Art (Sanofi-Aventis Deutschland): Das betrifft auch die Studie, in die Statin-intolerante Patienten eingeschlossen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eine Ergänzung von Frau Art. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (Kassenärztliche Bundesvereinigung): Ich habe zwei Fragen an die AkdÄ. Das eine hatten Sie kurz angesprochen, die neurokognitiven Störungen, die Sie in Ihrer Stellungnahme erwähnt haben. Sie haben bereits klargemacht, dass das Signale sind. Das war die erste Frage, weil wir da keine Evidenz gefunden haben, nur numerische Nachteile. Wir haben im EPAR auch noch einmal nachgesehen. Da gibt es dezidiert kein erhöhtes Risiko für neurokognitive Treatment Emerging AEs.

Noch einmal eine Frage: Sehen Sie hier ein Risiko in irgendeiner Art und Weise, auch nur ein Signal für den Wirkstoff, über den wir reden? Oder geht es in diesem Fall um ein Gruppenrisiko? – Dann habe ich noch eine zweite Frage zu den Populationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie, Herr Professor Mühlbauer, schon eine Vermutung geäußert, dass es ein Gruppenrisiko sein könnte. Ich will Ihnen aber die Beantwortung dieser Frage nicht vorwegnehmen. Sie haben das hier so als Signal gesehen, meinen aber jetzt die gleiche Signalrichtung bei dem vorgewerteten Produkt gesehen zu haben. Aber beantworten Sie es selbst!

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Noch einmal eine klare Bestätigung: Das ist ein Signal. Wir haben keinen signifikanten Beweis, anders haben wir das auch nicht beschrieben; aber es ist ein Signal im knappen Prozentbereich. Das ist ja bei einem präventiven Therapieansatz nicht nichts. Das geht tatsächlich bis hin zu Demenz. Wenn man das jetzt einem Patienten sagt, muss man das sicher ein bisschen abgleichen oder in Relation zum tatsächlichen kardiovaskulären Risiko setzen. Aber ich denke, es bezweifelt niemand im Raum, dass der pharmazeutische Unternehmer schon die Idee hat, dass die Substanz nicht ausschließlich bei Hoch- oder Höchstisikopatienten à la longue eingesetzt wird. Dementsprechend muss man solche Signale durchaus ernst nehmen. Das kann man nur in entsprechend langfristig laufenden und entsprechend großen Studien. Wir werden das einfach unter Beobachtung halten.

Ich habe dieses Nebenwirkungssignal ja insbesondere vor dem Hintergrund herausgestellt, dass wir bisher keine Evidenz für einen patientenrelevanten Zusatznutzen im Sinne einer echten kardiovaskulären Outcome-Verbesserung haben. Das ist das Entscheidende, und da muss man auch solche Signale, auch wenn sie nicht signifikant sind, ernst nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. - Ich möchte nur aus meiner Sicht zur Präzisierung noch sagen: In der Tat sind Signale richtig wichtig. Wir haben auch über einen Wirkstoff, der zur Prävention eingesetzt wird, gesprochen, wo eben solche Signale, die möglicherweise am Ende auf gravierende Risiken hindeuten können, ernst genommen werden sollen oder müssen. Ich glaube aber, es ist in diesem Zusammenhang notwendig, ohne damit in irgendeiner Form parteilich oder einflussnehmend sein zu wollen, zwischen den normalen Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten und den Hochrisikopatienten zu unterscheiden. Wenn ich dem Risiko unterliege, mit 30 einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu bekommen, dann ist das sich möglicherweise als Signal andeutende Risiko, mit 75 dement zu werden, sicherlich anders zu werten, als wenn ich jetzt sage: Okay, jeder, der einen höheren Cholesterinwert hat, kriegt das Zeug, und dann gucken wir mal, was passiert; Hauptsache, der Cholesterinwert, egal, ob es ein belastbarer Parameter ist oder nicht, ist in einem einigermaßen tolerierbaren Bereich. - Insofern sind Signalstärke und damit verbundenes Risiko, das bei diesen Hochrisikopatienten, wo auch noch Komorbiditäten belangt werden, völlig anders zu gewichten ist, hier in ein ausgewogenes Verhältnis zu bringen, je nach Patientengruppe, über die wir sprechen. Das jetzt nur als Ergänzung dazu. - Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Herr Hecken, ich danke Ihnen noch einmal für die Aufforderung zur Unterstreichung oder Klarstellung. Man muss dann natürlich die risikoadjustierte Entscheidung treffen. Aber wir haben, wie gesagt, bisher keine belastbare Evidenz für einen tatsächlichen Patientennutzen. Vor diesem Hintergrund muss man das sehen. Ich weise darauf hin, dass wir diese Signale - ich betone, es sind numerische Signale - in sehr kurzfristigen Studien - von Wochen bis Monaten - bereits gesehen haben. Das heißt, was über Jahre der Therapie passiert, wissen wir nicht. Wenn die beiden Ereigniskurven auseinandergehen, kann es durchaus sein, dass die Demenz dann nicht mit 75, sondern vielleicht auch mit 35 kommt. Das wissen wir also nicht. Es ist keinerlei Hypothese, die ich hier aufmachen möchte. Aber ich sage: Vor dem Hintergrund fehlender Evidenz für echte Outcome-Verbesserung ist ein Signal in dieser Weise ernst zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung zu der Antwort: Frau Dr. Rosenfeld, Frau Professor Steinhagen-Thiessen, dann die zweite Frage: Frau Müller.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland): Herr Hecken, ich stimme Ihrer kurzen Zusammenfassung sehr zu. Ich bin der Auffassung, dass man das an dieser Stelle sehr genau abwägen muss.

Zum Zweiten möchte ich sagen, dass Sanofi natürlich der Verpflichtung nachkommt, weiterhin auch bei zugelassenen Medikamenten solche Signale ernst zu nehmen und auch zu dokumentieren. Das passiert regelmäßig. Dafür gibt es auch gesetzliche Rahmenbedingungen.

Zum Dritten möchte ich an dieser Stelle gern den EPAR zitieren. Da hat man sich genau im Rahmen der Darstellung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse - dazu zählen sehr, sehr viele Ereignisse - unter anderem die neurokognitiven Störungen noch einmal angesehen. Was gezeigt worden ist und was man in den Studien gesehen hat, war, dass in den placebokontrollierten Studien neurokognitive Störungen in annähernd gleicher Häufigkeit aufgetreten sind. Das waren 21 Patienten im Alirocumab-Arm über alle Studien hinweg, das sind 0,8 Prozent, und im Placebo-Arm waren es neun Patienten, also 0,7 Prozent. Bei den Ezetimib-Studien handelt es sich dann im Alirocumab-Arm um 0,9 Prozent und um ein Prozent im Ezetimib-Arm, also weitgehend gleichbleibend. Da würde ich jetzt nicht von einem Signal sprechen, sondern hier könnte man genauso gut im Placebo-Arm von einem Signal sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Ergänzung Herr Paar, dann Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Herr Mühlbauer, es ist natürlich auch so gewesen, dass sofort, nachdem es Publikationen gab, die ein bisschen vom EPAR abgewichen sind - wo man vielleicht glaubte, etwas mehr Signal zu sehen -, in der Outcome-Studie neurokognitive Veränderungen zum AE aus special interest gemacht wurden; die werden jetzt auch gemonitort. Und genau das, was Sie verlangen, wird man bei den Outcome-Studien hinterher auch haben. Das ist auch eine Verpflichtung, der man nachkommen wird. Aber das Signal - das ist wirklich noch einmal wichtig - ist weder von der Zulassungsbehörde FDA noch von der Zulassungsbehörde EMA als so groß eingeschätzt worden, dass man es in dieser Form thematisiert hätte. Aber es muss geklärt werden; das ist überhaupt keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte, Frau Professor Steinhagen-Thiessen, dann Frau Dr. Müller, bitte.

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen): Das meiste ist schon gesagt worden; aber vielleicht könnten die Vertreter von Sanofi noch etwas zur Blut-Hirn-Schranke sagen. Denn dazu gibt es auch sehr interessante Ergebnisse. Meine Bemerkung an dieser Stelle: Wenn wir von Demenz sprechen - das ist ein Oberbegriff für verschiedene Formen -, haben wir heute so gut wie keinen biochemischen Parameter. Wir können immer erst von einer Demenz oder auch von der Vorstufe MCI sprechen, wenn wir bestimmte Testverfahren durchgeführt haben. Diese notwendigen Testverfahren, um überhaupt so eine Verdachtsdiagnose oder ICD-Diagnose zu stellen, wurden hier nicht gemacht. Die sind wesentlich differenzierter und wesentlich ausführlicher. Außerdem muss man sagen: Von hundert Leuten, die eine MCI entwickeln, entwickeln nur 50 Prozent eine Demenz.

Ich kann das alles nicht weiter ausführen, es würde viel zu viel Zeit brauchen. Aber das alles muss, wenn, dann auf ganz andere Füße gebracht werden, um das genau herauszubekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte, Herr von Stritzky.

Herr Dr. von Stritzky (Sanofi-Aventis Deutschland): Zwei Bemerkungen: Warum reden wir überhaupt im Kontext mit Lipidsenkung von dem Thema neurokognitive Störungen? Das hat die Historie der Statine, wo man meint ein Signal zu sehen. Das ist eben an mehreren Stellen gesehen worden. Von daher ist es naheliegend, dass sich eine andere Substanz, die auch die Lipide, das LDL, sehr stark senkt, erst einmal verteidigen muss und dass man einfach dorthin schaut.

Bei den Statinen ist es so, dass sie die Blut-Hirn-Schranke durchschreiten und deshalb möglicherweise auch intrazerebral im Gehirn Effekte sein können. Hier ist zu beachten, dass ein monoklonaler Antikörper einfach sterisch viel zu groß ist, als dass er die Blut-Hirn-Schranke überwinden könnte. Jetzt wird man vielleicht einwenden können: Was ist, wenn ein Patient eine Hirnkontusion oder einen ischämischen oder auch hämorrhagischen Schlaganfall hatte? Da ist wiederum sehr schwierig auseinanderzuhalten: War es jetzt die Folge des Schlaganfalls oder der Verletzung? Das ist ein ganz spezieller Fall, wo möglicherweise die Blut-Hirn-Schranke verletzt sein könnte.

Aber das ist der Punkt, warum man den ganzen Kontext sehen muss: Worüber redet man eigentlich? Die Basis ist: Die Blut-Hirn-Schranke durch den PCSK9-Antikörper wird nach allem, was wir wissen, nicht überschritten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das baut auf der vorherigen Anhörung auf, wobei die Frage, ob und in welchem Umfang bestimmte Pilze, die im Zuge einer anderweitigen Erkrankung entstehen, bekämpft werden können, auch für die Blut-Hirn-Schranke von elementarer Bedeutung war und in Verbindung mit der Blut-Hirn-Schranke gerade als Zusatznutzen begründendes Element für den dort zur Anhörung stehenden Wirkstoff stand. Insofern haben wir da eine logische Kette, bei der wir fortfahren können. - Bitte, Frau Müller, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich wollte zur Population C, also zur Hochrisikogruppe, zurückkommen und etwas aufgreifen, was die AkdÄ in ihrer Stellungnahme angemerkt hat, weil es für uns wichtig ist. Weil wir jetzt neue Daten nachgeliefert bekommen, würde ich sagen, ist die Gruppe sauber abgrenzbar. Sie haben in Ihrer Stellungnahme richtig gesagt, dass die Populationen unter anderem B und C keine eigentlichen Subgruppen sind, sie also nicht sauber abgrenzbar sind, weil das Merkmal Statin-Intoleranz sowohl für Patienten in Gruppe B als auch potenziell für Patienten in Gruppe C auftritt, was ja nun kein Ausschlussgrund für eine Apherese ist.

Insofern wollte ich noch einmal fragen: Bisher hatte ich das so verstanden, dass die Gruppe C, für die ja die zVT-Apherese als Ultima ratio, also als letzte Möglichkeit, benannt wird, dadurch definiert ist, dass diese Patienten, wenn sie in Gruppe C sind, entsprechend nicht in Gruppe B oder auch in Gruppe A sein können. Kann man das so nachvollziehen, oder macht das klinisch keinen Sinn? Also, gibt es Patienten, die zwischen Apherese und medikamentöser Therapie sozusagen hin- und herspringen, oder ist das eine klare Entwicklung? Sie sprachen vorhin auch von Patienten, die mehrere Jahre Apherese bekommen. Ist es in der Regel so, dass man erst die medikamentösen anderen Therapieoptionen hat und dann zur Apherese übergeht? Ist es auch in der Realität so, dass das dann wirklich die Ultima ratio ist, bei der man auch bleibt? Denn wenn es so wäre, wenn man es so definiert und so versteht, könnte man die Gruppen abgrenzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Müller-Wieland, Sie haben eben so wissend genickt. Sagen Sie einmal etwas!

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (Deutsche Diabetes-Gesellschaft): Erster Punkt, Frau Müller: Natürlich ist es eine Eskalation. Im Moment ist die Apherese-Behandlung für Patienten mit höchstem Risiko und natürlich heterozygoter Hypercholesterinämie und homozygoter Hypercholesterinämie die Ultima ratio, und in aller Regel ist es, solange wir keine Therapiealternative haben, sozusagen die Einbahnstraße. Wenn ein Patient an die Apherese kommt, bleibt er an der Apherese. Und wenn er nicht an der Apherese bleibt, dann ist er falsch behandelt. Insofern haben wir hier eine völlig neue Therapieoption, zu der es eigentlich keine zweckmäßige Vergleichstherapie gibt. Das ist jetzt die Antikörperbehandlung. Wir sollten wirklich dringend über dieses Patientenkollektiv weiter diskutieren, das auch vorübergehend, bis wir die Endpunktdaten haben, davon profitiert. Denn alle Signale zeigen sowohl im Longterm-Outcome wie auch im Osler-Programm durchaus eine relative Risikoreduktion, und alle Signale zeigen, dass, wenn man das LDL-Cholesterin therapeutisch senkt, indem man die Verstoffwechslung über die Leber erhöht, die Daten in Bezug auf kardiovaskuläre Risikoreduktion sehr konsistent sind.

Also: Apherese ist immer, oder gibt es jetzt die Möglichkeit, davon wegzukommen? Und - das Zweite - kann man das Thema Unterversorgung - Herr Laufs ist darauf eingegangen - für diese Hochrisikopatienten, die eigentlich an die Apherese gehören, sogar jetzt effektiv behandeln? Darum geht es jetzt und darum, ein vorübergehendes Patientenbild zu konstruieren. Über den Grenzwert, den wir beim letzten Mal diskutiert haben, der auch von der DGAF vorgeschlagen worden ist, bei Hochrisikopatienten sollten wir diskutieren, nicht nur darüber, wohin der Patient soll, sondern auch ab wann. Darüber sollten wir jetzt entscheiden. Diese Diskussion - LDL um die 130 - sollten wir führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei wir ja beim Verordnungsausschuss, der parallel das Stellungnahmeverfahren durchführt, die sklavische Bindung an die 130 mg/dl herausgenommen haben, weil wir uns, ohne Interna preiszugeben, gesagt haben: Was ist denn mit einem, der bei 127 liegt, aber schon den dritten Herzinfarkt und den vierten Schlaganfall hatte? Soll man sagen: „Dann verändern wir einmal die Grenze 130“? Insofern, Herr Müller-Wieland, haben wir das, unabhängig davon, was am Ende herauskommt, schon ein Stück weit antizipiert.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (Deutsche Diabetes-Gesellschaft): Genau. Es ist ja kein Richtwert und kein Grenzwert genannt, sondern es orientiert dahin, auf welche Gruppe wir uns fokussieren, um in der Diskussion weiterzukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es hatte das letzte Mal zeitweilig auch so einen Charakter, wo man gesagt hat: Dann verhandeln wir einmal zwischen 130 und 150 oder 160. Ich glaube, da ist jetzt

in den zur Anhörung gestellten Papieren eine befriedigende Lösung enthalten, Patienten individuell zu betrachten, verbunden mit Komorbiditäten, die auch dem entsprechen, was beim letzten Mal besprochen und hier eingeführt worden ist. Insofern ist das auf einigermaßen fruchtbaren Boden gefallen. – Frau Müller, ist damit die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, die Frage ist damit sehr deutlich beantwortet. Das heißt, man kann die Subgruppen abgrenzen, wenn man will. Und wenn man A und B so definiert, dass C nicht zutrifft, kann man zumindest von der Gruppe C die beiden anderen klar abgrenzen.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich wende mich jetzt einmal der Gruppe C zu. Herr Laufs, die Polemik habe ich einfach einmal überhört, denn hier geht es ja um Patienten und weniger um persönliche Dinge, die Sie hier hereinbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat er aber gar nicht so gemeint.

Herr Dr. Kaiser: Ich meine auch nicht richtig mit Steuergeldern und Krankenversicherungsgeldern der gesetzlich Krankenversicherten - -

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Sie ja aus dem System zuschlagen, auch finanziert werden; da wird es noch komplizierter.

Herr Dr. Kaiser: Ja, da wird es noch komplizierter. Aber deswegen macht man es sich mal ein bisschen einfach.

Ich wende mich einfach inhaltlich der Gruppe zu. Diese Daten sind ja im Dossier noch nicht vorgelegt worden. Deswegen konnte es auch keine Bewertung geben, weil Sie zur Fragestellung C ja keine Daten vorgelegt haben wegen der ESCAPE-Studien. Es war natürlich Ihnen überlassen als Sanofi, ob Sie zum Zeitpunkt letztes Jahr in den Markt kommen oder ob Sie jetzt in den Markt gekommen wären. Insofern: Diese Bewertung war bisher nicht möglich. Jetzt liegen die Daten vor.

Konkrete Frage: Man hat in vorherigen Bewertungen gesehen, dass bei Apherese-Patienten neue Therapieoptionen gegebenenfalls keinen nachhaltigen LDL-C-senkenden Effekt haben, einmal ganz unabhängig von der Diskussion, ob das ein relevanter Endpunkt oder kein relevanter Endpunkt ist – Lomitapid zum Beispiel. Da sehen Sie in der einarmigen Studie, jedenfalls natürlich problematisch mit einarmiger Studie etc., auch eine etwas andere Patienten Klientel mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie; da sehen Sie keinen nachhaltigen Effekt. Welche Daten haben Sie zu einem nachhaltigen Effekt der LDL-C-Senkung bei Patienten, die bisher mit einer Apherese behandelt werden respektive behandelt werden müssen, über die 18-Wochen-Daten hinaus? Denn das wissen möglicherweise einige nicht, weil die Ergebnisse jetzt ja erst im Stellungnahmeverfahren vorgelegt worden sind. Sie beschreiben ja nur eine Behandlung über 18 Wochen, nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Erst einmal haben wir über 18 Wochen hinaus keine Daten - bis jetzt. Die Patienten haben aber die Möglichkeit, sozusagen eine Open-label-Extension zu wählen. Insofern wird man das auch noch nachreichen können. Die meisten Patienten haben das nach allem, was wir aus den Prüfbüros gehört haben, naturgemäß gemacht, weil es für sie ein erheblicher Gewinn war, dann nicht mehr an diese Maschine zu müssen.

Das Zweite, was sehr klar für die Langzeitwirkung dieses Antikörpers spricht, sind Studien, die bis insgesamt 104 Wochen gehen, sodass ich jetzt nicht weiß, ob man wirklich diesen Verdachtsweg gehen muss, dass sich das irgendwann abschwächen könnte. Im Moment spricht das gesamte Phase-III-Programm dagegen. Ich bin auch nicht der Meinung, dass eine 18-Wochen-Studie bei Patienten, die seit sieben Jahren apheresiert sind - wir haben jetzt auch die Grafik eingereicht, wo sich die nächsten Wochen zwischen 7 und 8 an den LDL-Werten unter Alirocumab nichts verändert -, in irgendeiner Form auch nur ein Signal sein könnte, dass Ihre Vermutung gerechtfertigt ist. Aber es gibt im Moment keine Langzeitdaten, aber Langzeitstudien an Nicht-Apherese-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, ich wäre Ihnen verbunden, wenn Sie die Frage auch noch einmal an die Kliniker richten könnten, ob es vielleicht aus dieser Richtung noch irgendwelche Hinweise dazu gibt.

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich gerne machen, wobei es mir wirklich nicht um gefühlte Dinge geht, sondern es geht für mich um Daten, darum, welche Daten es gibt. Herr Paar, ich habe eben darauf hingewiesen, dass es in anderem Zusammenhang konkrete Daten gibt. Es geht um diese Patientengruppe, die nun einmal besonders auch dadurch charakterisiert ist, dass die derzeit zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen eben nicht ausreichen. Das heißt, jetzt haben Sie eine neue medikamentöse Therapieoption, und die Frage ist, ob Sie mit dieser neuen medikamentösen Therapieoption einen nachhaltigen Effekt erreichen. Das ist erst einmal keine bloße Spekulation, sondern schlicht und einfach eine Frage, die man auch im Interesse der Patienten beantworten muss. Bei Lomitapid hat man gesehen, dass ein Effekt in der einarmigen Studie innerhalb von 24 Wochen oder über einen Zeitraum zu beobachten war, dieser Effekt aber schlicht und einfach nicht nachhaltig war. Das kann ich Ihnen für Alirocumab für diese Patientengruppe selber nicht beantworten, weil ich solche Daten nicht kenne. Deswegen habe ich danach gefragt, ob Sie für diese Patientengruppe, die bisher eine LDL-Apherese benötigte, solche Daten haben. Diese haben Sie offensichtlich nicht.

Gerne kann man die Frage noch an die Kliniker richten; aber die werden wahrscheinlich selber keine Studien bei Patienten mit LDL-Apherese über einen längeren Zeitraum als 18 Wochen durchgeführt haben.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): In der Antwort - Sie können sie nachlesen - habe ich gesagt, dass wir das im Moment nicht haben. Und dann habe ich ausgeführt, dass es einige Dinge und einige Befunde aus dem bisherigen Studienprogramm gibt, die dagegen sprechen. Ansonsten würde ich das gern an die Kliniker übergeben.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland): Wir haben uns auch dazu beraten lassen. Der G-BA hat auch eine Studiendauer von 18 Wochen als ausreichend für die Fragestellung angesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr von Stritzky.

Herr Dr. von Stritzky (Sanofi-Aventis Deutschland): Vielleicht noch einmal fürs Protokoll: Die Substanz heißt Alirocumab. Ich betone das deshalb: Die -cumabs sind vollhumane Antikörper, und die -zumabs sind die humanisierten Antikörper. Das kann einen Kontext haben mit möglichen zukünftigen allergischen Reaktionen. Das nur fürs Protokoll, es hat aber Kontext mit dem, was ich jetzt sagen möchte.

Es gibt keinen Hinweis aus den Studien, die wir bisher gemacht haben - mit 78 Wochen die größte Studie, die Odyssey-LONG TERM-Studie, und auch mit 104 Wochen die COMBO-II-Studie -, keinen Hinweis darauf, dass sich der Abstand zwischen der Placebo-Gruppe und der Verum-Gruppe über

die Zeit abschwächt. Auch in diesen Studien - die längste Studie umfasste 104 Wochen, also zwei Jahre - gibt es keinen Hinweis darauf. Ein möglicher Grund für eine Wirkungsabschwächung könnten sogenannte Antikörper sein, die sich gegen den Antikörper richten und diesen dann neutralisieren. Dazu gibt es auch keine Hinweise, sodass wir davon ausgehen, dass es nach allem, was wir bis heute wissen, keine Abschwächung der Wirkung gibt.

Unter den Patienten, die in der Odyssey-ESCAPE untersucht worden sind, waren Patienten mit einer heterozygoten Nierenhypercholestinämie, und wir haben andere Patienten, die auch eine FH hatten, die nicht so schwer krank waren, die also keine Apherese brauchten; aber die Daten aus diesen FH-Studien zeigten genauso keinen Hinweis auf eine Abschwächung, sodass in der ersten Näherung davon auszugehen ist, dass es auch innerhalb der Apherese-Population zu keiner Abschwächung kommen sollte. Der Beweis ist nicht geführt, aber es ist zumindest in der ersten Näherung naheliegend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bitte Herr Professor März.

Herr Prof. Dr. März (Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung): Ich habe im Studienbericht zur ESCAPE-Studie gesehen, dass der pharmazeutische Unternehmer sich sehr sorgfältig und gründlich beraten lassen hat. Ich finde es ein bisschen unfair, dass Sie, Herr Kaiser, jetzt herkommen und plötzlich sagen: Trotz dieser stattgehabten Beratung und einer wirklich folgsamen Verwirklichung der Empfehlungen ist uns das jetzt zu kurz. - Ich meine, man sollte auch den Unternehmer fair behandeln.

Der zweite Punkt: Ich habe mich sehr viel und eingehend mit dem Turnover von Lipoproteinen beschäftigt, also nicht nur der steady-state-Konzentration, sondern mit den Mengen, die in das System hineinlaufen und wieder aus dem System herausgehen. In den Daten der ESCAPE-Studie ist darin keinerlei Hinweis zu sehen, dass es irgendwie zu einem Fading-away, zu einem Wirkungsverlust, kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sonstige Anmerkungen von Praktikern? - Keine. Weitere Fragen? - Bitte, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Sie haben die Fertigspritze und den Pen auf dem Markt. Ich war so glücklich, den Pen auch einmal in die Hand nehmen zu können. Was mich völlig überrascht hat, ist - es gibt ja keine sauberen Vergleiche zwischen Fertigspritze und Pen -, dass der EPAR so viel mehr Nebenwirkungen unter dem Pen beschreibt. Also, Nebenwirkungen kosten auch Geld. Brauchen wir den Pen nicht, und warum haben wir den Pen eigentlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Bitte schön.

Herr Dr. von Stritzky (Sanofi-Aventis Deutschland): Die Fertigspritze ist in manchen Studien verwendet worden; in den meisten Fällen ist aber der Pen verwendet worden. Der Hauptgrund für die Verwendung des Pens ist, dass der Pen für den Patienten in der Anwendung noch einfacher ist als eine Fertigspritze. Der Pen macht vielleicht auch die Assoziation an einen Insulin-Pen. Wenn man es ganz genau nehmen würde, würde man von einem Autoinjektor sprechen. Bei dem Autoinjektor muss ich lediglich einen Knopf drücken, der Rest geht automatisch. Es ist eine vorgespannte Feder, die den Inhalt der Spritze herausdrückt. Sie müssen nicht aktiv drücken, sondern müssen nur wie bei einer Pistole den Druckpunkt überwinden, und der Rest geht automatisch. Die Verwendung in allen Studien zeigt, dass die Anwendung für den Patienten überhaupt kein Problem ist. Der Patient muss einmal

geschult werden. Dass es der Arzt dem Patienten zeigt, muss klappen. Die Anwendung selbst ist das geringste Problem.

Frau Dr. Grell: Es ist vielleicht ein Missverständnis, aber wenn ich lese, dass unter dem Pen neun Prozent und unter der Fertigspritze 0,x Prozent Nebenwirkungen auftreten, frage ich mich, ob wir die Kosten für Nebenwirkungen und Pen wirklich brauchen oder ob wir nicht besser bei der Fertigspritze bleiben. Wenn ein Patient sauber aufgeklärt ist und man sagt ihm: „Du hast eine sehr viel höhere Chance, unter einem Pen Nebenwirkungen zu erleiden als unter einer Fertigspritze“, dann stellt sich mir das nicht rational dar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Beim Pen sind dann auch die Dinge mit beschrieben, wo es um Probleme der richtigen Handhabung des Pens, des Autoinjektors, ging. Der Autoinjektor hat vorn eine kleine Spitze, und wenn diese nicht ordentlich hineingedrückt ist, dann löst der Pen nicht aus. Wir haben also sogenannte technische Compliances, die berichtet und dann auch verfolgt werden. Aber die fallen letztlich auch in den Topf der Nebenwirkungen, der unerwünschten Wirkungen. Das ist das, was wir dazu wissen. Mehr Site-reactions gibt es für den Pen unseres Wissens nicht.

Herr Dr. von Stritzky (Sanofi-Aventis Deutschland): Diese Frage müssen wir mitnehmen. Ich weiß es nicht, Frau Grell. Ich hätte jetzt so geantwortet, dass alle technischen Probleme, zum Beispiel das langsame Auslösen, mit erfasst sind. Dann hätten Sie nicht mehr Kosten, sondern dann ist das einfach in der Pen-Entwicklung zu beseitigen. Diese Frage werden wir mitnehmen und auch beantworten.

Frau Dr. Grell: Das ist eine durchaus relevante Frage. Denn wenn der Patient den Pen nicht richtig appliziert, kriegen wir das mit. Was passiert dann? Wohin geht er? Was löst er in der Folge aus? Irgendwann wird der Applikator dann auch kostenintensiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (KÄBV): Eine letzte Nachfrage. Am Anfang wurde einmal kurz die Odyssey-Outcome-Studie angesprochen, abhängig von der Eventzeit 2017, weil wir Ende 2017 Ergebnisse erwarten, wo man entsprechende Informationen zu kardiovaskulären Endpunkten auf jeden Fall hätte. Meine Frage: Ich habe mir das nicht genauer angesehen. Erheben Sie im Rahmen dieser Studie auch Lebensqualitätsdaten? Könnte man in ungefähr zwei Jahren in dieser Hinsicht auch etwas erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Kopfschütteln.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Es werden keine Daten erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. Dann, Herr Professor Paar, aus Ihrer Sicht eine kurze Zusammenfassung bitte, möglichst auch mit Blick auf die Hochrisikogruppe.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Erst einmal vielen Dank für die Möglichkeit, das hier vorstellen zu können, und für die gute Diskussion zu diesem Thema. Ein bisschen hat man vielleicht auch heute in diesem Raum gemerkt: Es ist eine spezielle Situation, dass man sich ein wenig zwischen zwei Welten befindet. Das eine ist die Nutzenbewertung, über die wir heute viel diskutiert haben. Ich glaube, dass wir bei der Nutzenbewertung mit der ESCAPE-Studie jetzt schon Daten vor-

gelegt haben, auf die man - ich habe mich gefreut, dass das Professor Mühlbauer gesagt hat - eigentlich gewartet hat. Die Studie zeigt, dass wirklich sehr, sehr viele Patienten nicht mehr apheresiert werden müssen. Ich bin unverändert wirklich der Meinung, dass das auch zu einem Zusatznutzen für diese Patientengruppe gereichen könnte, also wenn man sich jetzt die Daten genauer anschauen kann.

Was ich mit der „zweiten Welt“ meinte, ist, dass natürlich ein Verordnungsausschluss für Evolocumab zur Anhörung bestellt ist, den alle von uns auch kommentiert haben und kennen, und dass wir jetzt genau vor Frage stehen, die Frau Müller noch einmal zugespitzt hat: Nicht alle Patienten, die im Moment an der Apherese sind, sind diejenigen, die eigentlich auch apheresiert werden könnten. Es werden sicherlich am Ende nicht 1.300 Patienten sein, sondern 1.300 plus, wie man heute immer sagt. Wir haben uns schon bemüht, mit der wirklich sehr, sehr umfangreichen IMS-Studie auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss und für die Bänke nach bestem Wissen und Gewissen einige Daten zusammenzutragen, die sehr in die Richtung dessen gehen, was Professor Laufs ausgeführt hat, nämlich dass man ungefähr sagen kann: Wenn ein Patient auf Apherese ist, sind vielleicht 20 bis 30 Patienten nahe an der Apherese dran und werden aus bestimmten Gründen nicht apheresiert. Das ist aber ein anderes Verfahren, zu dem es auch irgendwann eine Anhörung geben wird. Aber das war vielleicht das Besondere an dem heutigen Tag, diese beiden Welten: Nutzenbewertung für den Wirkstoff und Verordnungsausschuss in der Klasse. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. Dass wir gemeinsam Wanderer zwischen den Welten sind, ist mittlerweile auch schon ein erprobtes Verfahren. Wir werden die Anhörung - das kann ich an dieser Stelle schon sagen - wahrscheinlich am 11. April durchführen. Das betrifft Herrn Grajer unmittelbar, aber die anderen im Zweifel auch. Da werden wir uns sicherlich sehr exakt über die betroffenen Patientenkollektive unterhalten müssen. Ganz herzlichen Dank für die Ausführungen. Ich habe, nachdem das Ende erreicht ist, doch noch eine Wortmeldung von Herrn Professor Grützmaker.

Herr Prof. Dr. Grützmaker (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen [Lipid-Liga]): Ich vermute, dass einiges aus den Verordnungseinschränkungen von Evolocumab auf die Alirocumab-Bewertung übertragen wird. Deswegen hätte ich gern drei Punkte zum Schluss der Diskussion dem G-BA mitgegeben.

Erstens: Ich finde es richtig, keinen LDL-Zielwert hineinzunehmen, sondern die Terminologie wie bei der LDL-Apherese „ausreichende LDL-Senkung“ beizubehalten. Dafür hatten Sie sich eben auch schon ausgesprochen.

Zweitens: In dem Bewertungsverfahren ist eine mindestens zwölfmonatige Maximaltherapie gefordert. Es ist richtig, dass man sich für komplizierte Fälle sehr viel Zeit nehmen muss und sicher sehr viele Monate brauchen kann. Man hat aber oft Patienten, mit denen man eine Maximaltherapie sehr schnell einleiten kann, weil sie vorbehandelt sind. Eigentlich ist dann schon nach drei bis spätestens sechs Monaten erkennbar: Es ist kein weiteres Potenzial drin. Wenn man das nach den Buchstaben der Anweisung lebt, dann wird in der Regel daraus ein neunmonatiges Däumchendreher - es tut sich nichts mehr - und Warten auf eine eventuelle Apherese-Entscheidung. Das halte ich für in der Praxis nicht unbedingt zweckdienlich. Man könnte hier die Betonung einer maximalen Therapie, was die zeitliche Mindestdauer von zwölf Monaten betrifft, durchaus etwas reduzieren, weil man das meistens schon früher erkennen kann.

Drittens: Was ich in der Verordnungseinschränkung für Evolocumab registriert habe, war der Nachweis der Progression. Das halte ich für unglücklich, und möglicherweise sollte man das noch einmal

überdenken. Wir haben bei der LDL-Apherese in der Sekundärprävention gefordert: medikamentös und diätetisch nicht ausreichend einstellbar und eine relevante koronare Herzkrankheit oder ein Äquivalent und keine Progression. Wir haben den Nachweis einer Progression eigentlich nur beim Lp(a) im Gesetzestext für Apherese bisher verankert, weil wir wissen, dass wir, wenn wir das LDL-Cholesterin bei Lp(a)-Patienten einstellen, bei vielen Patienten gar keine Progression mehr erwarten müssen, sondern wir beschränken die Indikation für die Lp(a)-Apherese eigentlich dann auf die Fälle, wo wir trotz LDL-Senkung mit dann zum Beispiel einem PCSK9-Inhibitor oder einer diätetischen Maximaltherapie weitere Ereignisse haben. Das sollte man hier, denke ich, trennen. Es würde, wenn man die Einschränkung auf Progression darin lässt, eigentlich zu der bizarren Alternative führen, dass Sie, wenn Sie einen diätetisch und medikamentös nicht einstellbaren Patienten mit einer KHK haben, Apherese beantragen könnten, aber Sie könnten ihn nicht mit PCSK9-Inhibitor behandeln; da müssten Sie erst auf den nächsten Herzinfarkt warten. Das ist, meine ich, nicht die Absicht. Das schlage ich vor zu korrigieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grützmaker, für diese Anmerkungen, die in der Tat das Stellungnahmeverfahren zum Verordnungsausschuss betreffen. Erste Feststellung: Ob und in welchem Umfang das, was für eines gilt, beim Verordnungsausschuss auf alle übertragen werden soll, wird der Gemeinsame Bundesausschuss im Lichte des Ergebnisses der Nutzenbewertung zu entscheiden haben. Denn diese kann möglicherweise auch temporär-partiell anders aussehen.

Zweitens werden wir uns im Stellungnahmeverfahren mit diesem Punkt beschäftigen. Wir haben heute, ohne Ihnen jetzt die Planung der Sitzung preisgeben zu wollen, die schriftlichen Stellungnahmen eingesehen, die wir auswerten, bevor wir in die Anhörung gehen. Da sind gerade die Punkte, die Sie adressiert haben, Herr Professor Grützmaker, von vielen Stellungnehmern vorgetragen worden. Insofern diskutieren wir gern im April darüber. Danke, dass Sie hier waren. Wir werden das zu gewichten und zu werten haben.

Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Wir verbringen den Nachmittag ab 13:45 Uhr, würde ich vorschlagen, mit der weiteren Abarbeitung der Tagesordnung.

Die Anhörung ist damit geschlossen.

Schluss der Anhörung: 13:12 Uhr