

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Evolocumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Juli 2018  
von 10:00 Uhr bis 12:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Fraass  
Herr Dr. Grajer  
Herr Dr. Hatz  
Herr Dr. Michailov

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Amryt Pharma (Amryt)**:

Frau Löwe  
Herr Volmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharpe & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Schmid  
Herr Dr. Voss

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis)**:

Frau Koch  
Frau Wilmer

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

Herr Prof. Dr. Paar  
Herr Volz

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

Frau Dr. Bräutigam  
Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmer der **D-A-CH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. (D-A-CH)**:

Herr Prof. Dr. Klose  
Herr Prof. Dr. Lorkowski  
Herr Prof. Dr. März  
Herr Prof. Dr. Zirlik

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland  
Herr Prof. Dr. Parhofer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**:

Herr Dr. Waldeyer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DSG)**:

Herr PD Dr. Schettler

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)** und der **Deutschen-Schlaganfall-Gesellschaft e. V. (DSG)**:

Herr Prof. Dr. Gerloff

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

Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmerin von der **Charité, Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin**:

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Taube

Frau Melchior



Beginn der Anhörung: 10:00 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. Wir befinden uns im erneuten Nutzenbewertungsverfahren für Evolocumab, erneute Bewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Wir alle wissen ja noch, in der ersten Bewertung gab es keinen Zusatznutzen in allen Patientengruppen. Gleichwohl haben wir danach einen Verordnungsausschluss beschlossen, der eben die Anwendung von Evolocumab in einer bestimmten sehr kleinen Patientengruppe auch fürderhin möglich gemacht hat. Es waren im Wesentlichen die Apherese-Patienten. Nun haben wir eine neue Studie, die FOURIER-Studie, die eben Anlass für eine erneute Nutzenbewertung gegeben hat.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Juni 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer AMGEN, dann die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, MSD Sharpe & Dohme, Novartis Pharma GmbH, der Verband der Deutschen Nierenzentren, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V., des Weiteren Amryt Pharma, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung –, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga e. V.), die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin sowie D-A-CH - Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., die Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerose-Forschung e. V., Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen hier von der Charité.

Ich muss jetzt wieder leidvoll fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen. Das ist ja heute so ähnlich wie bei einem Fußballspiel, aber wir müssen da durch. Für den pharmazeutischen Unternehmer begrüße ich Herrn Dr. Fraass, Herrn Dr. Grajer, Herrn Dr. Hatz und Herrn Dr. Michailov; sie sind da. Ferner müssten für die AkdÄ Frau Dr. Bräutigam und Herr Dr. Wille da sein – ja –, für D-A-CH Herr Professor Dr. Klose – ja. Herr Professor Dr. Lorkowski fehlt noch. Kommt er noch?

(Zuruf: Er kommt nicht!)

– Er kommt nicht; dann können wir ihn streichen. – Dann begrüße ich Herrn Professor März ebenfalls für D-A-CH – ja. Herr Professor Dr. Zirlik kommt nicht?

(Zuruf: Er kommt nicht!)

– Okay; dann sind die beiden Fehlenden somit auch gestrichen. Herrn Professor Dr. Müller-Wieland habe ich gesehen; ebenfalls für die Deutsche Diabetes Gesellschaft ist Herr Professor Dr. Parhofer anwesend. Ich begrüße weiter Herrn Dr. Waldeyer für die DGK – ja –, Herrn Privatdozent Dr. Schettler für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie – ja –, Herrn Professor Dr. Gerloff für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) – ja –, Frau Dr. Vogt für die DGFF – ja –, dann Frau Schmid und Herr Dr. Voss für MSD – ja –, Frau Koch und Frau Wilmer für Novartis – ja –, Frau Professor Steinhagen-Thiessen – ja –, dann Herrn Professor Dr. Paar sowie Herrn Volz von Sanofi – ja – sowie Frau Taube und Frau Melchior für den vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Damit haben wir sie alle. Dann herzlich willkommen!

Geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, entscheidendes Unternehmen oder Fachgesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen.

Wie gesagt, Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG. Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend dazu Stellung zu nehmen. Für uns ist heute – ich hatte es einleitend schon gesagt – relativ wichtig, ob und inwieweit die FOURIER-Studie insoweit relevant ist, als die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie möglicherweise hier umgesetzt worden ist. Die Frage, die sich anschließt, lautet: Inwieweit entspricht die in der FOURIER-Studie eingesetzte Therapie der klinischen Praxis? Dann ist wichtig: Wie sind die regionalen Unterschiede zwischen Europa und Nordamerika zu erklären? Letzter Punkt unter den für mich jetzt jedenfalls wichtigen Punkten: Welche Schlussfolgerungen lassen sich aus der APHERESE-Studie ableiten? Das ist, glaube ich, so der Komplex, über den wir uns schwerpunktmäßig unterhalten sollten.

Zunächst gebe ich aber AMGEN die Möglichkeit, einleitend Stellung zu nehmen. Wer möchte das machen? – Herr Grajer, bitte schön.

**Herr Dr. Grajer (AMGEN):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken, und die Gelegenheit, während dieser Anhörung die wesentlichen offenen Punkte dieses Verfahrens mit den Anwesenden diskutieren zu dürfen. Wir werden auch sehr gerne auf Ihre Punkte zurückkommen, die Sie, Herr Professor Hecken, gerade angesprochen haben.

Ich darf Ihnen ganz kurz meine Mitstreiter hier vorstellen. Neben mir sitzt Herr Dr. Maximilian Hatz, Manager Gesundheitsökonomie, daneben Herr Dr. Galin Michailov, Arzt und Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie, und daneben Herr Dr. Uwe Fraass, Internist und Abteilungsleiter Kardiologie/Nephrologie und langjährig mit dem gesamten Studienprogramm FOURIER und den anderen Studien befasst. Mein Name ist Karl-Heinz Grajer; ich bin Mitglied der Geschäftsführung. – Ich bitte nun Herrn Dr. Fraass, mit unserem Eingangsstatement zu starten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Fraass, bitte schön.

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Erteilung des Wortes und möchten auf die besagten zentralen Punkte eingehen.

Mit dem Abschluss und der Auswertung der FOURIER-Studie wurde in der Kardiologie ein wesentlicher und lang erwarteter Meilenstein erreicht. Nach nunmehr länger als zwei Dekaden liegen nunmehr substanzielle Endpunktergebnisse zu einer Substanz vor, deren lipidsenkender Effekt zusätzlich zu Statinen die Größenordnung der Lipidsenkung durch Statine sogar übertrifft, was bislang trotz intensiver Bemühungen noch nicht erreicht werden konnte. Das stellt eine grundsätzlich neue Dimension in der lipidsenkenden Therapie und auch in der Eventreduktion dar. Nur gut zwei Jahre nach der Erstbewertung Evolocumabs im initialen AMNOG-Verfahren können wir also heute einerseits Effekte der Substanz auf patientenrelevante Endpunkte auf Basis der FOURIER-Studie mit mehr als 27.500 eingeschlossenen Patienten und andererseits einen randomisierten Vergleich gegenüber Lipidapherese diskutieren. Gegenstand des ersten Verfahrens waren die eindrucksvollen Effekte auf LDL-C aus dem PROFICIO-Programm, was als Surrogatparameter angesehen wurde. Es ist bemerkenswert, dass nur 14 Jahre nach der Erstbeschreibung des Pathways und seiner zentralen Rolle im Lipidstoffwechsel eine der größten jemals in der Kardiologie durchgeführten Studien, eben FOURIER, diese eindrucksvollen Endpunktdaten berichtet hat.

Die seit 2016 geltende Versorgungseinschränkung für PCSK9-Inhibitoren ist eine Übergangsregulierung mit Augenmaß, die bei seinerzeit nicht zugesprochenem Zusatznutzen in Erwartung der besagten Outcome-Daten Kontinuität in die Versorgung der Höchstisikopatienten gebracht hat. Diese Out-

come-Daten liegen nunmehr vor. Der primäre und der sekundäre Hauptendpunkt der Studie wurden erreicht. Die Ergebnisse belegen zweifelsfrei, dass ein Absenken des LDL-C in Bereiche, die vor Einführung dieser Substanzklasse für nahezu keinen Patienten erreichbar war, nun mit einem patientenrelevanten Nutzen im Sinne der Reduktion von Myokardinfarkten – das sind minus 27 Prozent –, von Schlaganfällen – das sind minus 21 Prozent – sowie koronaren Revaskularisierungen – minus 22 Prozent – einhergeht; und dies ohne jedwedes neue Sicherheitssignal.

Die genannten Endpunkte stellen das dar, worauf es derzeit und in der Zukunft in der Versorgung von Patienten mit kardiovaskulärem Höchstisiko entscheidend ankommt, nämlich weitere Events zu vermeiden. Eine weitere Outcome-Studie mit einem anderen PCSK9-Inhibitor zeigte ebenfalls in einer komplementären Patientengruppe, post-ACS, eine günstige Konstellation, vergleichbar mit der dieser Studie. Damit liegt jetzt Outcome-Evidenz zu dieser Wirkstoffklasse von mehr als 46.000 Patienten vor. FOURIER hat somit das evidenzgefestigte Paradigma der LDL-Senkung durch Statine, das nach Studienpatientenzahl bestuntersuchte Prinzip der evidenzbasierten Medizin, fortgeschrieben und angesichts der vorgelegten Daten bewiesen, dass keine LDL-C-Untergrenze für den Nutzen dieser Absenkung existiert. Dies ist ein Erkenntnis mit enormer Tragweite für die chronische Erkrankung Arteriosklerose, die trotz erheblicher Fortschritte in den letzten 30 Jahren und trotz vielfältiger Therapieansätze nach wie vor mit erheblicher Morbidität einhergeht. Da heute immer mehr kardiovaskuläre Ereignisse überlebt werden können, kommt dieser Morbidität durch Sekundärereignisse eine immer größere Bedeutung zu. Deren Minderung, was wir erreichten, ist von direkter Versorgungsrelevanz.

Diese wichtige Beobachtung steht auch im Einklang mit den Ergebnissen der GLAGOV-Studie, die zeigte, dass das intrakoronare Plaquevolumen als biologisches Korrelat dieses Effektes stabilisiert, wenn nicht gar reduziert werden kann. Es ist auch in hohem Maße patientenrelevant, dass dieses Therapieprinzip, wie in der APHERESE-Studie nachgewiesen wurde, dazu gereichen kann, dass Patienten ohne dieses ressourcenintensive Verfahren auskommen können. Angesichts dieser umfassenden und in sich konsistenten Evidenz stehen diese günstigen Effekte auf patientenrelevante Endpunkte für Evolocumab und die Klasse der PCSK9-Inhibitoren vollkommen außer Zweifel.

Umso bedauerlicher und unverständlicher ist es, dass das IQWiG dennoch keinen Zusatznutzen anerkennt und dies ausschließlich formal begründet. Wir möchten im Folgenden einige Positionen ausführen, die die Zuerkennung eines Zusatznutzens begründen.

Zum Ersten: Das vorgelegte Dossier entsprach den Vorgaben des G-BA bezüglich Hintergrundtherapie und zVT und ist damit bewertbar. Das IQWiG nennt vor allem zwei Argumente für die Nichtbewertung, erstens die nicht maximierte LDL-Hintergrundtherapie und zweitens die falsche Umsetzung der festgelegten zVT. Wir möchten betonen, dass Design und Regelungen hinsichtlich Vergleichsarm und Vortherapie gemäß allen gebotenen methodischen Standards und Prämissen in der Versorgung ausgerichtet waren. Zwar enthalten die Fachinformationen der potentesten Statine, also Rosuvastatin und Atorvastatin, Angaben zur Maximaldosierung. Diese sind allerdings für die überwiegende Mehrheit der Patienten aus Gründen der Tolerierbarkeit praktisch nicht erreichbar und können auch in einigen Fällen nicht langfristig durchgehalten werden.

Der weitaus überwiegende Teil der Patienten erhielt in FOURIER eine Hochdosis-Statin-Therapie gemäß den Kriterien der Fachgesellschaften. Zudem konnten wir den Beweis bestärkend in Subgruppenanalysen zeigen, dass die Statindosierung keine Auswirkung auf den beobachteten Therapieeffekt gehabt hat. Letztlich verdeutlichen auch die erheblichen Unterschiede zwischen den erreichten Dosen in der Versorgungsrealität und dem, was in der Studie vorlag, dass in letzterer, nämlich in der FOURIER-Studie, tatsächlich eine Optimierung in Richtung Hochdosis faktisch stattfand. Die

FOURIER-Studie erfordert somit diese Kriterien und verfügt über eine weitaus bessere Statintherapie, als in irgendeinem Datenbestand der Routineversorgung anzutreffen ist.

Die weitere Forderung des IQWiG, die zVT hätte eine Titration im Vergleichsarm unter der Studie vorsehen müssen, ist für uns nicht nachvollziehbar. Wie sollte eine Studie bewertet werden, wenn in einem Arm eine Intervention als Zusatztherapie untersucht wird und im Kontrollarm eine stete Anpassung erforderlich ist? Weder operational, beispielsweise durch komplexe Verblindung, noch vom Auswertungsverfahren ist dies hinreichend umsetzbar. Keine einzige Outcome-Studie, deren Ergebnisse zum akzeptierten Beleg der jeweiligen Evidenz führen, hat sich dieser Kriterien bedient.

Zum Zweiten möchten wir anführen, dass die APHERESE-Studie lang genug war und methodisch korrekt konzipiert war, um Apherese-Vermeidung zu belegen. Die Entscheidung, ob die Apherese fortführend indiziert ist, fällt vor allem anhand des erreichten LDL-C, und das war Gegenstand der Untersuchung. Die maximale LDL-C-Reduzierung infolge der Evolocumab-Gabe tritt in wenigen Wochen ein. Wir hatten ein Intervall von zwei bis vier Wochen gewählt; es gibt keine Spätansprecher infolge der Evolocumab-Gabe. Insofern sind vier Wochen, wie wir das ausgewählt haben, in zeitlicher Hinsicht ausreichend angesetzt, um zu entscheiden, ob dieses belastende und teure Verfahren weiterhin erforderlich ist oder nicht.

Zum dritten Punkt: Die vorgelegte Evidenz ist von unmittelbarer Versorgungsrelevanz in Deutschland. Wir haben also jetzt angesichts der FOURIER-Daten im Unterschied zum ersten Verfahren nicht nur die vorher unerreichte LDL-C-Senkung, sondern auch einen Beweis dafür, dass dies mit einer Reduktion von künftigen Ereignissen einhergeht und dass es besagterweise nicht diese Untergrenze des LDL-C für diesen Effekt gibt. Trotz der erwähnten Fortschritte in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen sind wir aber nach wie vor noch mit etwa 1.500 nichttödlichen Infarkten und Schlaganfällen täglich konfrontiert. Wir sprechen hier teils von Zweit- und Drittereignissen. Die Prognose ist nach wie vor schlecht, sehr schlecht. Die Folgen sind auch dramatisch für Patienten und deren Angehörige. Wir zählen hierunter eingeschränkte Lebensqualität, Abhängigkeit, Pflegebedürftigkeit, Sekundärkomplikationen infolge der Ereignisse und auch, nicht zu vernachlässigen, die Angst der Patienten vor Folgeereignissen.

Wenn wir das zusammenfassen, ist es für uns umso ernüchternder, dass viele Patienten in Deutschland trotz intensiver lipidsenkender Therapie die Zielwerte nicht erreichen. Das ist insbesondere inakzeptabel bei Patientengruppen, wie wir sie ausführlich im Dossier geschildert hatten. Evolocumab ist eine Therapie, die diese Risiken nachweislich schnell und deutlich mindert und dringend gebraucht wird.

Lassen Sie mich bitte ergänzen, dass die EMA im Mai 2018 eine intensive regulatorische Prüfung der FOURIER-Daten abgeschlossen und mit dem Vermerk geschlossen hat, dass der Satz, dass keine Outcome-Daten vorliegen, gestrichen wird, und zudem damit, dass mittels der Therapie nunmehr eine Indikationsstellung zur Minderung des kardiovaskulären Risikos besteht. Aus der Bewertung der EMA sind keine Restzweifel und auch keine Einschränkungen zu entnehmen, die diese Aussage schwächen würden.

Wir stehen also gemeinsam in der Verantwortung, bessere Wege für eine nachhaltige LDL-C-Zielwerterreichung zu finden, sie bei Hochstrisikopatienten anzuwenden und in die Versorgung einzubringen. Im Zuge der erwähnten Erstbewertung Evolocumabs und vor der Installierung der Versorgungseinschränkung war das Eintreten eines positiven Outcome-Beleges in dieser versorgungsnahen Hochstrisikokonstellation gefordert, und es war auch als späteres Erfüllungskriterium für die Gewährung eines Zusatznutzens in Aussicht gestellt worden. Alle diese Komponenten sind nunmehr klar belegt und erfüllt. Wir sind daher – dies sei zusammenfassend gesagt – davon überzeugt, dass dies auf



Basis der vorgelegten Evidenz in den Dossiers mit Studien großer interner und externer Validität, der getroffenen zVT und der Konsistenz in der Ergebnislage sowie der vollen Aussagefähigkeit für den deutschen Verordnungskontext gegeben ist. Deswegen postulieren wir einen Zusatznutzen nach den Kriterien des G-BA. – Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, die Diskussion zu eröffnen, und freuen uns auf den weiteren Dialog.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Fraass, Herr Grajer, für diese Einleitung. – Ich würde sofort mit den Fachgesellschaften, mit der AkdÄ, beginnen, weil wir hier schon am ersten Punkt jenseits der Zweckmäßigkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Bewertung der FOURIER-Studie und der APHERESE-Studie unterschiedliche Positionen haben. Die AkdÄ sagt, dass in der FOURIER-Studie zwar die Umsetzung der zVT korrekt sei, die Studie aber in Europa keine Mortalitätsvorteile zeige und zudem als zu kurz eingestuft werde. Die APHERESE-Studie wird ebenfalls als zu kurz angesehen, als dass sich daraus Vorteile ableiten ließen. Die anderen Fachgesellschaften sehen eigentlich die FOURIER-Studie als brauchbar für eine Nutzenbewertung an. Sie sagen auch, dass die Ergebnisse dann in Nordamerika eben auch auf den europäischen Versorgungskontext übertragbar seien, und sagen ebenso, dass die APHERESE-Studie durchaus geeignet sei, um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten.

Wir sollten das einfach mal der Reihe nach durchgehen. Ich würde mit der AkdÄ beginnen wollen – Herr Dr. Wille, ich glaube, Sie haben schon auf den Knopf gedrückt –, und dann gehen wir einfach die Fachgesellschaften durch.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Wir haben uns zu der zVT relativ ausführlich geäußert und finden eher Probleme in der Gruppenbildung, hinsichtlich derer wir meinen, dass die Gruppen nicht ganz trennscharf sind. Wir halten aber diese zVT, wie sie in der FOURIER-Studie angewandt worden ist, für ausreichend. Wir sind der Meinung, dass diese zielwertgesteuerte, also maximale LDL-Senkung, zum Beispiel mit Hochdosen von Statinen, bisher in ihrer Evidenz nicht ausreichend gesichert ist. Meines Erachtens gibt es eine ganze Reihe auch aktueller Untersuchungen, die zeigen, dass halt eine Hochdosis-Statintherapie gegenüber der Standarddosis, die eben in den meisten relevanten Studien eingesetzt worden ist, keine relevanten Vorteile bringt. Aber wenn man jetzt von der vorgegebenen zVT ausgeht, so sind wir der Meinung, dass sie wahrscheinlich in der FOURIER-Studie in ausreichendem Maße umgesetzt worden ist.

Wir haben da eher andere Probleme mit den Daten der FOURIER-Studie, insbesondere, was wahrscheinlich auch noch Thema wird, mit den Subgruppen gerade in Europa, die doch mehr als 60 Prozent der Patienten ausgemacht haben, und mit der Divergenz – keine Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität, eher sogar in der Tendenz ein Anstieg in Europa, und eine Reduktion der nichttödlichen Herzinfarkte –, angesichts derer wir uns die Frage stellen: Was sind das eigentlich für Infarkte, wie sind sie genau definiert? Das ist aus der Beschreibung der Endpunktkriterien eigentlich nicht so ganz genau herauslesbar: Sind das periprozedurale Infarkte, die eine andere Bedeutung haben als Infarkte, die unabhängig von Prozeduren, also Revaskularisationen, auftreten? Das geht aus den Daten, zumindest soweit wir sie vorliegen haben, nicht hervor.

Vielleicht erst einmal so viel zur FOURIER-Studie und zur zVT, hinsichtlich derer wir weniger Probleme mit der Umsetzung nach Vorgaben vom G-BA als grundsätzlich mit der Vorgabe haben, wie die zVT in den einzelnen Gruppen formuliert worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Da gehen wir einfach mal der Reihe nach weiter. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, wie ist Ihre Position dazu? – Ja, bitte schön.

**Herr PD Dr. Schettler (DGfN):** Ich kann mich eigentlich den Ausführungen von Herrn Fraass in den meisten Punkten anschließen. Sicherlich muss man anmerken – das klang auch schon als Kritikpunkt durch –, dass diese Studie insgesamt eventgetriggert war. Das heißt, alle hätten sich gewünscht, dass diese Studie länger gedauert hätte. Es hat sich auch aus der anderen Studie zum Outcome gezeigt, die vor Kurzem in diesem Jahr publiziert bzw. in einem Vortrag dargestellt wurde, dass sich dann, wenn sie sozusagen länger gedauert hätte, die Ereignisse, die Studiendaten deutlich gebessert hätten.

Zu dem Kritikpunkt bezüglich der APHERESE-Studie: Auch da muss man es zweigeteilt sehen. Für mich persönlich ist es so: Man wollte in dieser Studie zeigen, dass hier die Daten ähnlich den APHERESE-Absenkrungsraten erreicht werden können, teilweise sogar stabilere Lipid-Daten erreicht werden können, sodass in einem bestimmten Anteil die Patienten sicherlich von diesem sehr teuren extrakorporalen Verfahren abkommen können. Das sind auch die Beobachtungen, die wir einerseits aus dem deutschen Lipidregister sehen. Andererseits haben wir – ich bin auch Mitglied in der Apherese-Kommission in Hannover – auch gesehen, dass die Anzahl der Apherese-Patienten, die nur die reine Indikation bei erhöhten LDL-Konzentrationen bekommen haben, sich durch die Gabe von PCSK9-Hemmern ebenfalls deutlich reduziert hat, sodass hier bei diesen schwerkranken und schwerstkranken Patienten ein zusätzliches therapeutisches Konzept gekommen ist, sodass das von unserer Seite entsprechend als zusätzliches Medikament in der von mir einmal so genannten lipid-senkenden Strategie bei Hochrisikopatienten ein wertvoller Baustein ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann würde ich mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung – weitermachen. – Herr Dr. Waldeyer.

**Herr Dr. Waldeyer (DGK):** Guten Morgen! Zum einen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Wir sind der Einschätzung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie sogar deutlich besser die Versorgungsrealität darstellt, als wir es bei unseren kardiologischen Patienten sehen, von der Intensität der Statinanwendung deutlich besser als in der Realität, ziemlich deckungsgleich mit der Ezetimib-Anwendung, sodass wir da eigentlich keine sinnvolle Optimierungsmöglichkeit in einer Studie anderweitig gesehen hätten.

Zur Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse: Wenn wir Kardiologen uns äußern sollten, ob das viel oder wenig ist, dann würden wir sagen, es ist das, was in Relation zur erreichten LDL-Senkung zu erwarten war. Insbesondere dann, wenn man es mit der LDL-Reduktion durch Statine vergleicht, ist das genau das zu erwartende Maß. Der Punkt mit der reduzierten Mortalität ist relativierbar, wenn man sich die Studiendauer, wie eben schon erwähnt, und das Studiendesign anschaut. Dass es eventgetrieben war, wird durch die Ergebnisse des weiteren PCSK9-Inhibitors weiter relativiert. Auch da sehen wir in der täglichen Anwendung Statine, zu denen wir eben auch Endpunktreduktionen vorliegen haben, aber in den wenigsten Statin-Studien Mortalitätsreduktion, sodass wir uns dem auch anschließen, die PCSK9-Inhibition mittels monoklonaler Antikörper als einen sinnvollen und wertvollen Zusatzbaustein für gut selektionierte Patienten anzusehen, die entweder dadurch charakterisiert sind, dass sie hohe LDL-Werte oder dass sie ein hohes absolutes Risiko haben, es also in diesem Patientenkollektiv als guten, als zusätzlichen Baustein der Therapie zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann hätte ich Herrn Professor Dr. Gerloff für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und für die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft.

**Herr Prof. Dr. Gerloff (DGN und DSG):** Ganz herzlichen Dank. – Wir sind ein bisschen ein Kolibri, weil die Neurologen das nach derzeitiger Lage gar nicht verordnen dürfen, sehen uns aber inhaltlich nicht als Kolibri und haben uns entschlossen, deshalb auch Stellung zu nehmen, da wir im Jahr ungefähr 270.000 Patienten mit akutem Schlaganfall in Deutschland versorgen und uns selbstverständlich auch um das Thema Prävention kümmern, sowohl Primär-, aber viel mehr noch Sekundärprävention, und wir das Gefühl hatten, dass diese Patienten – Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls – zu über 20 Prozent auch in FOURIER enthalten waren und uns das Thema anspricht. Wir haben eigentlich zwei Punkte und dann noch einen kleinen Nachsatz.

Punkt eins: Wir sind der Meinung, dass sich durch die PCSK9-Inhibitoren, Evolocumab in diesem Fall, in der sekundären Endpunktanalyse eine 21-prozentige Abnahme von Schlaganfällen von 262 Patienten im Placebo-Arm auf 207 unter Evolocumab als Zusatztherapie zeigt. Das ist ein sehr deutliches und für uns sehr relevantes Ergebnis. Wir sehen auch den großen Vorteil, dass es weder in Richtung Myopathie/Myalgie noch in Richtung Blutungen noch in Richtung kognitive Nebenwirkungen ein ungünstiges Profil gab, im Gegensatz zu dem Thema, das unserer Meinung dazu beiträgt, dass die Adhärenz zu den Statinen doch relativ schlecht ist.

Das bringt mich zum zweiten Punkt: Diese Subgruppe der Daten, die Ebbinghaus-Daten, waren für uns sehr interessant. Das wurden 1.204 Patienten standardisiert neuropsychologisch untersucht. Für uns ist die Information sehr wichtig, dass bei LDL-Werten um 30 keine kognitiven Nebenwirkungen aufgetreten sind, kein signifikantes Signal. Das ist in der Interaktion mit Patienten durchaus relevant, weil man zwischen einem möglicherweise auftretenden Effekt der Gruppe der Statine von einem physiologischen Effekt der starken LDL-Senkung trennen kann. Wir glauben, dass wir dadurch schon einen günstigen Effekt auf die Adhärenz haben könnten.

Alle uns vorliegenden Studien zeigen ja, dass die Patienten gerade einmal zu allenfalls 40 Prozent mit dem LDL-Cholesterin unter 100 sind, wenn wir diejenigen mit Schlaganfall sehen, und das sind ja meistens Risikopatienten. Das heißt, wenn man das so ein bisschen im Sinne einer Situation wie bei einer Intention-to-treat-Analyse sieht, dann haben wir eben seit vielen Jahren die Intention, die Patienten mit Statinen und Ezetimib gut einzustellen, aber es gelingt uns eben nicht. Ich glaube nicht, dass es nur daran liegt, dass wir als Ärzte dies nicht intensiv genug betreiben; vielmehr liegt es eben auch daran, dass es viel negative Assoziationen mit den Statinen gibt. Damit ist für uns der Nutzen zusätzlich zu den sehr guten Studiendaten und nach unserer Meinung auch zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weil sie der Versorgungsrealität entspricht, eben wichtig. Wir glauben, damit könnten eigentlich insgesamt deutlich mehr Patienten in der Sekundärprävention – das ist eben mehr unser Teil –, aber auch in der Primärprävention vor ischämischen Schlaganfällen geschützt werden. Das halten wir für sehr relevant.

Der Nachsatz ist: Wir verstehen nicht so richtig, warum wir als Neurologen dann von der Verordnung ausgenommen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, zum Kolibri oder am Ende? – Zum Kolibri, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage an die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, einfach einmal eine Nachfrage zu dem Benefit bei den kognitiven Nebenwirkungen, die Sie eben angesprochen haben. Einfach zum Verständnis: Sie haben hier auf die Ebbinghaus-Studie rekurriert, die ja eine Teilpopulation aus der FOURIER-Studie untersucht hat, und haben jetzt aber – ganz klar ist es für mich noch nicht herausgekommen – eigentlich die bekannten neurokognitiven Störungen unter Statinen mit denen verglichen, die unter Evolocumab auftreten. Sie

haben ja auch auf die Adhärenz hingewiesen. Jetzt ist meine Frage – in der FOURIER-Studie wurde ja auch Evolocumab add-on zu Statinen gegeben –, wie man da diesen Benefit herauslesen kann. Zudem wurde die Statindosis am Vergleichs-Arm, was ja auch ein Kritikpunkt des IQWiG war, eigentlich nicht in erheblichem Maße eskaliert. Ob das nun sinnvoll ist oder nicht, dazu will ich jetzt hier nichts sagen. Wie kann man aus dieser EBBINGHAUS-Studie jetzt hierzu etwas ablesen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gerloff, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gerloff (DGN und DSG):** Dazu kann ich gerne etwas sagen. – Für uns ist die Situation da eigentlich ganz simpel. Wir haben eine Basis, die in beiden Studien-Armen gleich ist, und da mögen kognitive Nebenwirkungen, bezogen auf Statine, enthalten sein oder eben nicht. Bei dieser großen Anzahl von Patienten sind sie mit hoher Wahrscheinlichkeit gleich verteilt.

Der Punkt ist: Die eigentliche nochmalige Cholesterinsenkung, zum Beispiel von 92 auf 30, führt nicht zu einem signifikanten Signal in erstmals auch standardisierten neuropsychologischen Tests. Das ist der Punkt, den ich für sehr wichtig halte. Die Statinberichte beruhen ja im Wesentlichen auf Fallberichten und der Reversibilität dieser Symptome nach Absetzen, die wir aus der Praxis wohl alle schon mal erlebt haben; aber es sind keine standardisierten Gruppendaten aus einem randomisierten Trial. Insofern will ich zu den Statinen gar nichts sagen. Die sind eben sozusagen für beide Arme da. Aber für uns ist das Wichtigste, dass diese dramatische Cholesterinsenkung eben nicht per se dazu führt, dass mit dem Hirn etwas passiert, was ja eigentlich auch klar ist, weil der Stoffwechsel getrennt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal eine Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Noch mal zur Bestätigung: Es ist sozusagen nicht ein Benefit von Evolocumab gegenüber Statinen, sondern – dann habe ich das ein bisschen falsch verstanden – stärkere LDL-Senkung ohne zusätzliche, darüber hinausgehende neurokognitive Probleme? – Gut, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt die Nicht-Kolibris, DDG, Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte gern zu den drei Punkten kurz Stellung nehmen und die Redundanz aus unserer Einschätzung vermeiden, was sich ja in der gemeinsamen Stellungnahme widerspiegelt.

Zum ersten Punkt, inwieweit die Lipidtherapie die klinische Praxis den Alltag widerspiegelt bzw. das in der FOURIER-Studie repräsentativ für die deutschen Verhältnisse ist: Soweit wir dies eruieren konnten, auch aus unserer klinischen Erfahrung und den Daten, die uns zur Verfügung stehen, ist das absolut eindrucksvoll repräsentativ für die lipidsenkende Therapie in diesem Hochrisikokollektiv, wenn wir uns die Versorgungsdaten angucken, sogar eher noch etwas besser. Auch aus Sicht der medizinischen Fachgesellschaft, zumindest der Deutschen Diabetes Gesellschaft, betrachten wir – das ist wichtig – die maximal tolerable Lipidtherapie, die tolerable natürlich deswegen, weil immer mehr die Frage kommt, wie gut sie vertragen wird. Unter diesem Blickwinkel ist aber eine Hochdosistherapie bei Atorvastatin  $\geq 40$  mg und Rosuvastatin 20 mg absolut das, was wir auch entsprechend anerkennen, und wir geben keine weiteren dezidierten Empfehlungen zur weiteren Eskalation darüber hinaus, wenn man eine weitere Senkung sinnvoll durch eine Kombination erreichen kann.

Vielleicht zur Sinnhaftigkeit, die Dosis zu eskalieren: Wünsche kann man natürlich immer haben, aber rein vom Studiendesign her macht es keinen Sinn. Abgesehen davon will ich, wenn man das in Bezug zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nimmt, einfach nur nochmals daran erinnern, dass Ezeti-

mib vom Gemeinsamen Bundesausschuss keinen Zusatznutzen bekommen hat und in der Versorgungsrealität in Deutschland nur 5 Prozent hat.

Über den wichtigen Punkt, die Apherese, waren wir durchaus gestolpert. Das ist natürlich ein wichtiger Punkt: Reicht die Studie aus, für welche Frage reicht sie aus? Die vier Wochen sind aus unserer Sicht und auch von den Daten her sehr wohl und klug gewählt. Natürlich kann man sagen, wir könnten uns immer Zeit lassen. Aber wenn man sagt, diese Frage kann man schnell und effektiv beantworten, dann ging es ja im Kern nicht um ein Proof of Concept, sondern das Proof of Concept bezog sich durchaus darauf, ob man für das Kollektiv der Patienten Apherese macht, was ja ein nicht so kardiovaskulär vergleichbar evaluiertes Prinzip ist, teurer ist und für den Patienten mehr Aufwand bedeutet. Da halten wir diese bereits nach vier Wochen gewonnenen Daten für absolut relevant und für überzeugend, dass Sie dann, wenn Sie in der Geschwindigkeit eine vergleichbare Senkung bei diesem Kollektiv bekommen, primär natürlich auch, wie wir es im Moment anraten, die Empfehlung zur weiteren LDL-Cholesterinsenkung geben, bevor eine Apherese-Therapie durchgeführt wird. Es entspricht übrigens auch der Meinung des Verordnungsausschusses, zu sagen, dann ist die PCSK9-Hemmer-Therapie indiziert, jetzt auch durch diese Daten für Evolocumab. Das halten wir aus Patientenperspektive für extrem relevant; denn diese Patienten haben eine Blutwäsche für mehrere Stunden einmal in der Woche; manche machen es zweimal in der Woche, so wie in Amerika. Die Alternative, dies zu lösen, indem man sich alle zwei Wochen einfach selbst eine kurze Injektion setzt, ist aus patientenrelevanter Perspektive aus unserer Sicht eigentlich ein Punkt, den man in der Konsequenz, wenn man das so vorschlägt, bitte auch medizinisch diskutieren muss. Also, aus medizinischer Sicht: hoch erfreut, relevant, vier Wochen, absolut akzeptabel.

Zum kritischen Punkt der regionalen Unterschiede: Lassen Sie mich vielleicht noch einen Punkt zurückgehen. Es geht um das Proof of Concept, das Design dieser Studie, einer der größten kardiovaskulären Outcome-Studien, eventgetrieben; daher sicherlich relativ kurze Zeit. Da muss man das Design ändern. Dazu sind wir grundsätzlich mit der FDA und der EMA in der Diskussion. Aber nun sind die Daten eben so, wie sie sind, und sie sind gepowert – das ist ja das Wichtige – für den ersten primären Endpunkt, also den kardiovaskulären Endpunkt, der primär ist. Vor allem sind sie natürlich auch vom Gesamtkollektiv gepowert, das heißt von der Gesamtzahl. Wenn sie ereignisgetrieben ist, ist dann natürlich die Frage – –Die Studie wird nicht dann abgebrochen, wenn die Daten so sind, wie man sie sich wünscht, sondern wenn die Ereignisse eingetreten sind, und dann werden sie analysiert.

Jetzt haben wir eine signifikante Senkung im kardiovaskulären Risiko im primären Endpunkt. Dieser besteht im Übrigen auch; es gibt keine signifikante Interaktion in der Subgruppe Europäer für den primären Endpunkt. Die Kernfrage aus medizinischer Sicht, die wir natürlich durchaus intensiv auch in der Deutschen Diabetes Gesellschaft diskutiert haben, lautet doch – und ich gehe jetzt nicht auf die methodischen möglichen Verzerrungen usw. von Subgruppenanalysen ein; das kann man ja alles nachlesen –: Reicht der Punkt, der jetzt in der Subgruppenanalyse diskutiert wird – Subgruppen, die alle in die gleiche Richtung gehen –, wobei dennoch natürlich auftaucht, dass es hier beim zweiten Key secondary Endpoint eine positive Interaktion für die Subgruppe in Europa gibt, aus? Das ist die einzige medizinische Frage, die wir uns stellen müssen, über die wir diskutiert haben und die wir im Moment so beantworten, sehr klar: Eine einzelne Subgruppe reicht nicht aus – das ist die medizinische Frage – darüber zu befinden, ob deswegen die gesamte Studie und damit das Medikament nicht in die Versorgungspraxis gehört.

Da widersprechen wir und sagen: Man kann das diskutieren, natürlich werden auch weitere Daten kommen, es geht alles in die Richtung. Die Begründung ergibt sich nicht nur aufgrund des Studiendesigns. Vielmehr stellte sich, wenn man sich entschiede, dass eine Subgruppenanalyse diese Konsequenz hat, dass nämlich die gesamte Primärstudie nicht mehr formal akzeptiert wird und damit natür-

lich Implikationen für das hat, was wir heute tun, nämlich eine Implikation für die Versorgung, unseres Erachtens auch die Frage der wissenschaftlichen Plausibilität. Bis jetzt gehen alle Therapieprinzipien, die nicht nur das LDL-Cholesterin senken, sondern dies darüber tun, dass der LDL-Rezeptor in der Leber erhöht wird und damit das Cholesterin aus dem Körper entfernt wird, mit einer kardiovaskulären Risikoreduktion einher. Insofern ist dies auch ein Proof of Concept in dieser Studie.

Die einzige Frage ist: Wenn man das mit der Subgruppenanalyse so diskutiert, dass, wie vorgeschlagen, damit die Studie ihren Stellenwert verliert, dann halten wir das weder methodisch noch medizinisch noch wissenschaftlich für adäquat. Insofern haben wir eine klare Positionierung, dass wir entsprechend mit den anderen Fachgesellschaften einen Zusatznutzen sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx, hatten Sie dazu eine Frage, zu Herrn Müller-Wieland? – Dann machen wir das. Frau Geier, Sie wollen auch dazu fragen? Dann machen Sie das danach, dann lasse ich die beiden anderen gerade noch kurz, und anschließend machen wir mit Herrn Kaiser weiter. – Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage, die sich an alle Kliniker richtet. Sie haben jetzt gesagt, dass im Kontrollarm die deutsche Versorgungsrealität gut abgebildet wurde. Nun gibt die Leitlinie der ESC/EAS vor, dass bei Hochrisikopatienten eine Senkung des LDL-C auf 70 mg/dl bzw. um 50 Prozent erfolgen soll. Diese Senkung ist ja im Kontroll-Arm nicht erfolgt. Heißt das dann in der Folge, dass auch in der klinischen Praxis diese Leitlinie nicht in dieser Form umgesetzt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich nehme den Punkt gerne auf, weil wir ihn auch manchmal bei den Diabetesverfahren haben. Erstens. Das eine ist das, was wir uns wünschen, das andere das, was die Wirklichkeit ist. Insofern würde ich spontan sagen: Die Versorgungslage in Deutschland ist vielleicht – jetzt muss ich natürlich vorsichtig sein, weil es ein Wortprotokoll gibt – sicherlich nicht besser als das, was Sie im Kontrollarm in der FOURIER-Studie finden; formulieren wir es mal so. Nun kann man sagen, das ist ärgerlich, wir wollen das alles anders haben; aber das ist die Versorgungswirklichkeit, um die es im Moment geht.

Zweitens. Vom Protokoll her ist es ja nicht so, dass diese Leitlinienempfehlungen, die auch international durchaus eine Akzeptanz haben, in FOURIER nicht berücksichtigt worden sind. Vielmehr ist mit dem Ausgangsdesign der Therapie gemeint, was wir eben auch schon in anderen Aspekten besprochen hatten, nämlich, dass alle Patienten vor Placebo und/oder Antikörpertherapie eine maximal tolerable lipidsenkende Therapie hatten. Die Einstellung dieser Patienten bei diesem kardiovaskulären Risikoprofil weltweit entspricht eigentlich den Leitlinien, die wir haben. Das heißt, hier ist bereits die Leitlinientherapie berücksichtigt. Deswegen gibt es ja auch die Akzeptanz, dass der Zielwert nicht erreicht worden ist, und deswegen ist es ja auch möglich, eine solche Studie durch eine Ethikkommission zu bringen, weil sie bisher nicht das erreicht hat, was wir empfehlen, und dann allerdings vom Design her zu sagen, der Placeboarm wird jetzt geklemmt, und es wird gefragt, welchen zusätzlichen Effekt eine Antikörpertherapie hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Wortmeldungen? – Ja, bitte schön. D-A-CH.

**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH):** Ich möchte auf folgende Frage eingehen: Wie ist denn wirklich die Versorgungsrealität? Wirklich aktuelle Daten haben wir nicht; aber Daten aus 2013 – das ist das aktuellste, was wir kennen – zeigen, dass der Anteil derjenigen Patienten, die nach EAS in die Katego-

rie „sehr hohes Risiko“ fallen würden, also Diabetes, pAVK, ACS, stabile KHK, die mit Statinen behandelt werden, zwischen 20 und 60 Prozent liegt. Indikation hat man praktisch bei allen, und der Anteil derjenigen, die das Ziel LDL 70 erreichten, liegt über alle Strata hinweg bei etwa 10 Prozent. Das ist die Versorgungsrealität. Was wir jetzt daraus machen, welche Konsequenzen wir ziehen, ist die andere Frage, aber das zeigt noch einmal eindrücklich, dass das, was in FOURIER in der Hintergrundtherapie passiert ist, weit, weit besser ist als das, was wir in Deutschland zurzeit erreichen. Wenn Sie sich empirische Ereignisraten bei Post-ACS-Patienten in Deutschland anschauen, dann sehen Sie, dass diese Ereignisraten vermutlich aufgrund der Unterversorgung doppelt so hoch sind wie die in der FOURIER-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Steinhagen-Thiessen und Frau Vogt.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen:** Ich möchte mich zunächst dem anschließen, was Herr Müller-Wieland und Herr März gesagt haben. Trotzdem möchte ich mir erlauben zu berichten, was leider noch nicht publiziert ist, weil wir erst dabei sind, dass wir in der Ambulanz bei uns – das ist natürlich eine spezielle Situation; das ist nicht Real World, wie in der FOURIER-Studie - gesehen haben. Von diesen derzeit über 700 Patienten mit PCSK9 haben wir 611 ausgewertet. Von diesen 611 Patienten verfolgen wir einen Teil von 268, glaube ich, jetzt schon über ein Jahr kontinuierlich, und da können wir zeigen, dass 90 Prozent nach dem ESC-Score in die Kategorie „very high“ gehören. Nun hängt das natürlich auch damit zusammen – dies ist ein bisschen eine Antwort auf Ihre Frage, Herr Marx –, dass wir eine Spezialambulanz sind, dass wir uns das leisten können: Wir haben ein selektiertes Krankengut, um mal dieses schreckliche Wort zu benutzen. Sie werden uns ja von außen mit der Frage geschickt: Habt ihr noch eine Idee, könnt ihr das verbessern?

Die Patienten, die wir dort haben, gehören zu über 90 oder zu 91 Prozent in die „Very-high“-Gruppe. Ich kann auch sagen: Wenn wir das nach einem Jahr genauer angucken, so haben wir 97 Prozent von ihnen, die in einem Jahr kein Ereignis haben. Wir haben also zwei Patienten, die ein Ereignis in diesem einen Jahr hatten. Ich denke, das sind überaus evidente Ergebnisse, was gerade diesen Zusatznutzen angeht. Ich finde es auch grotesk, dass wir darüber streiten oder dass so etwas überhaupt in Erwägung gezogen wird, dass das hier kein Zusatznutzen hat; denn dieses Medikament ist ja gerade dazu gedacht, es zusätzlich zu geben, wenn wir mit maximalen Dosen von Statin und Ezetrol nicht weiterkommen, nicht dorthin kommen, wohin wir wollen, nämlich unter 70 mg/dl. Deshalb möchte ich hier auch ganz klar sagen: Es hat für mich in der täglichen Arbeit einen ganz eindeutigen Zusatznutzen. Ich würde sogar die Hypothese wagen, dass wir in 10, 20 Prozent zwar die Kardiologen nicht arbeitslos machen, wir aber, so unterstreiche ich, lange nicht mehr so viele KHK-Patienten haben. Das wird nicht mehr das Thema Nummer eins sein, nicht die Diagnose Nummer eins usw.

Kurz noch etwas zur Apherese. Herr Hecken, Sie wollen immer so gerne wissen, wie viel Patienten wir jetzt weniger apherisieren, nachdem es PCSK9 gibt. Das würden wir alle gerne wissen. Aber das können wir nicht aus dem ablesen, was die KVen veröffentlichen; denn wenn heute jemand mit der Frage kommt, ob der Patient apherisiert werden soll, ja oder nein, dann prüfen wir doch als Allererstes, wie das unter PCSK9 ausschaut. Daher kommt es erst gar nicht dazu, dass es einen Antrag an die Apherese-Kommission gibt. Leider ist es so, dass wir diese Frage nicht beantworten können; das ist eine große Dunkelziffer für uns. Ich kann Ihnen aber so aus dem Bauch heraus sagen – das wird Ihnen nichts nützen, aber ich sage es trotzdem –, dass wir ja viele Anfragen in der Ambulanz bekommen, Apherese indiziert, ja/nein?, und dass wir jetzt und hier und heute diese Patienten fast immer mit PCSK9 erfolgreich behandeln können.

Eine Sache, die vorhin nicht erwähnt worden ist, als über Apherese gesprochen wurde, sei noch erwähnt. Wir Ärzte müssen natürlich auch immer Folgendes bedenken: Wenn die Patienten von uns so mit PCSK9 behandelt werden, dann haben sie eine gerade Linie, was ihre LDL-Werte angeht, und nicht ein Up und Down pro Woche, sodass sie dann am Ende der Woche, bevor sie apherisiert werden, wieder auf ihrem Höchstwert sind. Ich glaube, auch jeder Nicht-Mediziner kann nachverfolgen, dass das für diese Leute nun auch nicht gerade gesund ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Steinhagen-Thiessen, für den gewohnt emotionalen Vortrag. Wir sind uns einig: Erstens ist „grotesk“ ist keine evidenzbasierte Kategorie; vielmehr ist es Ihre persönliche Meinung, wenn Sie die Diskussion über den Zusatznutzen als grotesk ansehen. Das zu tun hat uns der Gesetzgeber nun einmal berufen. Zweitens. Dass Sie die Kardiologen arbeitslos machen, nehme ich mal einfach so zur Kenntnis. Drittens. Dass wir die Apherese nicht als Mittel der Wahl und Goldstandard ansehen, mögen Sie daraus ersehen, dass wir den eben bereits erwähnten Verordnungsaußchluss mit der Folge bewerkstelligt haben, dass gerade die Apherese-Patienten auch in der Vergangenheit bei nicht belegtem Zusatznutzen in den Genuss dieses Wirkstoffes kamen. Das war ja gerade die Ratio.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen:** Ja, ich weiß.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, vor diesem Hintergrund bin ich jetzt ausnahmsweise von dieser Äußerung mal relativ wenig betroffen. – Jetzt habe ich noch Frau Vogt, dann Herrn Kaiser, Frau Geier und Frau Müller. – Frau Vogt.

**Frau Dr. Vogt (Lipid-Liga DGFF):** Für uns ist es so, dass die FOURIER-Studie wie auch die vorangegangene Nichtendpunktstudie ganz klar das Prinzip belegt haben. Ich möchte jetzt nicht alles wiederholen; ich schließe mich den Vorrednern an.

Aber um das ganz kurz noch mal in den Punkten zu sagen: Die Morbiditätssenkung ist so, wie wir sie erwartet haben, und klar gezeigt. Somit ist hoch erfreulich, dass die Studie dann auch im Studiendesign das zeigt, was wir aus der Klinik kennen und daher erwartet haben. Hinsichtlich der zVT schließe ich mich den Vorrednern an: Sie ist leider besser als die Therapie in der Versorgungsrealität. Insofern ist es ein weiteres Plus für die Studie, dass sie trotzdem diese positiven Effekte gezeigt hat.

Auch für die APHERESE-Studie schließe ich mich an. Man kann in sehr kurzer Zeit sowohl mit der Apherese als auch mit dem PCSK9-Inhibitor zeigen, wie signifikant das LDL heruntergeht, wie stabil es heruntergeht, welcher Wert beim LDL-Cholesterin zu erreichen ist; somit hat man mit diesen beiden Prinzipien in ganz kurzer Zeit wirklich belegt, was der Effekt ist. Insofern ist es absolut ausreichend, um das, wonach geschaut werden sollte, was getestet werden sollte, auch zu belegen.

Für uns ist es ebenso wie für die Vorredner so, dass mit Evolocumab, mit den PCSK9-Inhibitoren, jetzt endlich, so können wir sagen, ein weiteres Therapieprinzip, ein weiterer Baustein zur Verfügung steht, um endlich auch zu einer zunehmend individualisierteren Therapie der Patienten zu kommen. Wir haben ja äußerst verschiedene Patienten. Manche vertragen die höchste Dosis Statine und, und, und, da erreicht man die Zielwerte. Es gibt Leute, die vertragen überhaupt keine Statine, es gibt Leute, die vertragen ein bisschen Statin.

Man kann nicht mit einer Dosis, wie sie in Statin-Studien eingesetzt worden ist, alles retten und allen Patienten ausreichend helfen. Das ist nicht die Wirklichkeit. In der Studie hat man immer, egal mit welchem Präparat man arbeitet, ein sehr restringiertes Klientel, und dann muss man das in die Breite bringen. Mit Evolocumab haben wir einen weiteren Baustein, der definitiv auch aus unserer Sicht ei-



nen Zusatznutzen bringt, um die Ziele zu erreichen sowie die Morbidität und in der längeren Anwendung dann auch die Mortalität zu senken. Für die Verordnungseinschränkung, die Sie beim letzten Beschluss vorgenommen haben, waren wir extrem dankbar, weil wir jetzt schon sehr, sehr vielen Leuten wirklich helfen konnten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Zwischenmeldungen und Ergänzungen – Herr Dr. Wille von der AkdÄ und Herr Schettler –, und dann machen wir weiter mit Herrn Kaiser, Frau Geier, Frau Müller.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich würde gern sprechen, wenn die Runde durch ist; ich hatte mich dafür gemeldet. Ich würde das zurückstellen, ja?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann machen wir bei Herrn Schettler weiter.

**Herr PD Dr. Schettler (DGfN):** Vielleicht nochmals ganz kurz zum Punkt zur Apherese-Therapie. Es ist jetzt nicht – ich sage es einmal etwas salopp – der Ausverkauf der Apherese-Therapie bezüglich LDL-Indikation. Es geht um die isolierte LDL-Indikation, die letztendlich am Ende die maximale lipid-senkende Therapie bedeutet, wenn ich Lipidapherese einsetzen muss. Ich habe als Baustein heutzutage die fettmodifizierte Diät, ich habe die Statine, ich habe Ezetrol, ich habe dann den PCSK9-Hemmer – in diesem Fall wird ja heute über Evolocumab gesprochen –, und am Ende steht in Ausnahmen nach wie vor auch die Lipidprotein-Apherese; das möchte ich in dieser Runde auch gern erwähnen. Dabei reden wir nicht über massive Patientenzahlen, sondern es sind möglicherweise 1.000 oder 1.500 Patienten, die dann davon noch übrig bleiben, die tatsächlich so entsprechend zu therapieren sind.

Wenn man mit der Frage in das breitere Spektrum hineingeht, wie viele Lipidpatienten wir tatsächlich haben, die möglicherweise eine koronare Herzerkrankung erlitten haben und einer extremeren lipid-senkenden Therapie bedürfen – das ist im Übrigen auch bei uns in der Lipidambulanz so –, so ist das ein sehr wichtiges Tool, dem Patienten weiterhin definitiv zu helfen. Das wollte ich noch einmal ergänzend zu der Apheresediskussion hineinbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Kaiser, Frau Geier, Frau Müller.

**Herr Dr. Kaiser:** Es sind jetzt natürlich sehr viele Sachen angesprochen worden. Ich will versuchen und werde das wahrscheinlich auch machen, zwischendurch Fragen genau zu formulieren, weil ich immer mal wieder den Hinweis von den Herstellern bekommen habe, weil so viele Sachen aufgeworfen worden seien, wüssten sie jetzt gar nicht mehr, was eigentlich gefragt worden sei. Also, ich versuche dann einmal ganz klar zu fragen.

Vielleicht eine erste Bemerkung. Ich möchte gern mit zwei Zitaten anfangen, einem Zitat aus der heutigen Vorstellung des Herstellers und einem Zitat aus dem Dossier 2015. Zu dem aus der heutigen Vorstellung: Sie haben von einem formalen Ausschluss gesprochen. – Das ist nicht richtig; ein formaler Ausschluss wäre es, wenn Sie vergessen hätten, den Studienbericht einzureichen. Das haben Sie glücklicherweise nicht gemacht, Sie haben ja formal alle Daten eingereicht. Vielmehr ist dies natürlich eine inhaltliche Bewertung, und die inhaltliche Bewertung führt eben zu der Schlussfolgerung.

Das zweite Zitat, das ich Ihnen nennen möchte und das eigentlich ganz gut die Problematik und auch die Widersprüche zusammenfasst, die Sie selbst innerhalb Ihrer Bewertung haben, stammt aus dem Modul 4 Ihres Dossiers aus 2015, wo es genau um die gleiche Anwendung ging, nämlich Patienten,

die mit der maximal tolerierten Statindosis – das ist ja die Zulassungsvoraussetzung auch für Evolocumab – dann eben ihre Zielwerte nicht erreichen und für die deswegen Evolocumab eine Therapieoption darstellt. Auch damals hatte der G-BA als Vergleichstherapie eine individuelle Maximierung der lipidsenkenden Therapie eben über die Statine hinaus bestimmt.

Sie haben in Ihrem Dossier geschrieben: Wir haben da eine Studie durchgeführt, die ganz viele Arme hatte und die gar nicht so weit von der FOURIER-Studie und deren Möglichkeiten weg war, nur dies eben nicht in zwei Armen, sondern in ganz vielen verschiedenen Studien-Armen hatte, nämlich die LAPLACE-2-Studie. Zu dieser haben Sie gesagt, es würden lediglich die Charakteristika der für dieses Dossier relevanten Arme – jetzt kommt es –, das heißt, der direkte Vergleich zwischen Evolocumab und Ezetimib in Kombination mit einer maximal möglichen Statindosis, hier Atovarstatin 80 mg, ausgeführt. Sie hatten in dieser LAPLACE-Studie alle anderen Atovarstatindosen ebenfalls, Sie hatten auch die Konstellation ohne eine Ezetimib-Zusatztherapie in der Vergleichsgruppe. Das haben Sie als irrelevant betrachtet; nachvollziehbarerweise, aufgrund a) der Zulassungsvoraussetzung und aufgrund b) der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vielleicht Folgendes, um mit einem Missverständnis aufzuräumen: Unsere Aussage in der Dossierbewertung, die von Ihnen einmal richtig und einmal falsch zitiert worden ist, lautet nicht, dass eine Statindosis von Atovarstatin 20 mg oder 40 mg grundsätzlich nicht eine maximal tolerierte Dosis für das Individuum ist. Die Frage ist nur, ob das in dieser Studie gewährleistet worden ist, und daran gibt es eben begründete Zweifel. Warum gibt es begründete Zweifel? Weil es Patienten gibt, deren Größenordnung wir nicht kennen, was wir erwähnt haben, worauf Sie aber leider in Ihrer Stellungnahme nicht eingegangen sind, die auf einer niedrigen Atorvastatindosis von 20 mg stehengeblieben sind, weil festgestellt wurde, dass sie ihre individuellen Zielwerte erreicht haben. Das ist eine ganz dezidierte Begründung, die Sie in der FOURIER-Studie für Atorvarstatin 20 mg angegeben haben. Die Schlussfolgerung daraus ist: In diese Studie sind Patienten eingegangen, die ganz explizit an einer niedrigen Dosis stehengeblieben sind, weil sie ihre Zielwerte erreicht haben.

Wenn man jetzt den Brief des Paul-Ehrlich-Instituts nimmt, der ja auf Ihre Anfrage hin geschickt wurde und den Sie auch mit dem Dossier eingereicht haben, so sagt der Vorsitzende des Paul-Ehrlich-Instituts darin ganz klar: Stellen Statine noch irgendeine Therapieoption dar, dann ist Evolocumab nicht zugelassen, dann befinden wir uns eben in der Situation, dass hier ein unbekannter Anteil der Patienten in der Evolocumab-Studie gar nicht zugelassen ist, und zwar deswegen, weil zum Teil nachweislich – denn das ist ein Kriterium – nicht die maximal tolerierte Statindosis gewählt wurde und zum Teil unklar ist, ob die maximal tolerierte Statindosis gewählt wurde. Wir haben also ein Kontinuum. Bei 80 mg können wir ganz sicher davon ausgehen, maximal tolerierte Statindosis, 40 mg wird in beide Richtungen gehen können, 20 mg ist eher unwahrscheinlich, aber da wird es sicherlich auch Patienten geben können. Letztlich fehlt der Nachweis, und Sie sind eben, wie gesagt, auf das Argument in Ihrer Stellungnahme leider überhaupt nicht eingegangen, dass Sie sogar ganz explizit solche Patienten eingeschlossen hatten.

Jetzt der zweite Punkt hinsichtlich der Vergleichstherapie. Ich habe eben schon erwähnt, Sie haben in dem ersten Dossier – gleiche Situation, gleiche Vergleichstherapie – ganz explizit nur Ezetimib als Vergleichstherapie genommen. Das kann man hinterfragen, weil ja auch nicht unbedingt für 100 Prozent der Patienten Ezetimib dann die relevante Therapie ist. Das Problem, das Sie hier in dieser Studie haben, besteht darin, dass Sie verboten haben, dass an der lipidsenkenden Therapie überhaupt noch irgendetwas gemacht wird. Ich glaube, dass man bei der Feststellung dessen, was denn derzeit in Deutschland in der Versorgung mit Ezetimib passiert, einem Denkfehler unterliegt, wenn gesagt wird, na, das ist ja genau das, was man eigentlich in der FOURIER-Studie sieht. Sie haben zum Beispiel angegeben, dass es bestimmte Richtgrößen für die Verordnung von Ezetimib gibt,

und Sie beschreiben sie mit 5 Prozent und sagen, weil in der FOURIER-Studie auch 5 Prozent gegeben worden sind, entspricht das dem sogar – es ist sogar ein bisschen darüber, 5,9 oder so etwas –, und deswegen ist es sogar ein bisschen mehr.

Diese Richtgrößen beziehen sich aber eben auf die Gesamtheit der Patienten mit Hypercholesterinämie, und diese Richtgrößen beziehen sich nicht auf die Untergruppe der Patienten, die mit einer maximal tolerierten Statindosis ihre Zielwerte nicht erreichen. Der Therapiehinweis zu Ezetimib sieht genau für diese Patientengruppe vor, dass es verordnungsfähig ist. Das heißt, sogar der Therapiehinweis stützt eher das Argument, dass man Ezetimib ja als relevante Therapieoption hätte geben müssen, und die Tatsache, dass in der FOURIER-Studie eine etwa 5-Prozent-Verordnung gesehen wird, was den Richtgrößen für die Gesamtgruppe der Patienten mit Hypercholesterinämie entspricht und nicht der Untergruppe der Patienten, für die Evolocumab gemäß Zulassung überhaupt infrage kommt, stützt das Argument, dass hier die falsche Population gemäß Zulassung eingeschlossen worden ist.

Die konkreten Fragen, die zu stellen ich ja eben angekündigt habe, lauten: Welche Gründe für die Nichtsteigerung der Dosis verbergen sich hinter Atorvastatin 20 und 40 mg? Welcher Anteil der Patienten hat ganz explizit keine Steigerung bekommen, weil die individuellen Therapieziele bereits mit der niedrigen Statindosis erreicht worden sind, wie es eine Option in der Studie war? – Das waren die ersten Fragen.

Der zweite Punkt bezieht sich auf die Studie, die Sie aufgrund von Verordnungsdaten durchgeführt haben – sie haben Sie jetzt nachgereicht –, wo Sie auch beschrieben haben, welche Verordnungsanteile für die verschiedenen Statindosen und Ezetimib gesehen wurden. Als Erstes nur als Kommentar: Dann können Sie vielleicht aber auch angeben, warum Sie da einen anderen Grenzwert angesetzt haben, als Sie das im Modul 3 gemacht haben. Im Modul 3 haben Sie einen Grenzwert von 80 mg angesetzt, weil Sie gesagt haben, man könnte ja auch noch eine gewisse Steigerung von 20 auf 40 mg und von 40 auf 80 mg Atorvastatin erreichen, und das ist ungefähr die Grenze, mit der Sie dann auf 70 landen, wenn Sie diese Steigerung haben. Hier setzen Sie jetzt 70 mg an. Das ist die erste Frage.

Aber die viel wichtigere Frage ist: Ich habe Ihre Methodik an dieser Stelle nicht verstanden. Sie nehmen bei Ihrer Auswertung verschiedene Einschlusskriterien. Zum einen beziehen Sie hier groß kardiovaskuläres Risiko ein – das müssen wir nicht weiter kommentieren; da verwenden Sie bestimmte ICD-10-Schlüssel –, und dann sagen Sie: Diese Patienten mussten irgendwann im Untersuchungszeitraum, den Sie mit vier Jahren angegeben haben, mal einen LDL-Wert über 70 gehabt haben. Und dann sagen Sie: Das ist jetzt die Verordnungshäufigkeit.

Mal eine ganz konkrete Frage: Reichte es, wenn die Patienten irgendwann mal einen LDL-Wert von über 70 hatten, aber später unter 70, um in diese Auswertung einzugehen? Sie haben ja gesagt, es musste irgendwann mal ein Wert sein, und das wird dadurch gestützt, dass Sie an anderer Stelle sagen, unabhängig von dem Erreichen der Therapieziele machen Sie jetzt eine Auswertung zu den Verordnungszahlen.

Die nächste Frage, die ich dazu habe: In welchem zeitlichen Zusammenhang steht denn die hier festgestellte Statindosis in Ihrer Auswertung mit dem festgestellten LDL-Wert über 70 mg/dl, steht das überhaupt in irgendeinem zeitlichen Zusammenhang? Also, wann war der Auswertungszeitpunkt für die Feststellung der Dosis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. Das waren jetzt mehrere Fragen. – Herr Dr. Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Herr Kaiser, Sie haben jetzt tausend Punkte erwähnt und tausend Fragen gestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, tausend waren es nicht; es waren drei.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Doch, es waren zumindest ein paar Bemerkungen darunter, auf die ich dann auch gerne eingehen werde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut. Wir freuen uns darauf.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Ich möchte einfach mit einer kleinen Bemerkung anfangen. Letzten Endes ging es darum: Wie ist das mit der Statindosierung zu sehen? Es ist mitnichten so, dass man tatsächlich nur die maximal tolerierbare Dosierung beschreiben darf. Das ist das eine; ich denke, da sind wir uns einig.

In der Studie, so haben wir jetzt vielfach gehört, ist die Versorgungsrealität deutlich übertroffen; denn in der Realität bekommen so viele Patienten diese Dosierungen nicht.

(Widerspruch von Herrn Dr. Kaiser)

– Doch, das haben wir ja von allen Fachgesellschaften gehört.

Zusätzlich ist es so: Wir haben jetzt auch in unserer Stellungnahme präsentiert, dass unabhängig von der Statinhintergrunddosierung der Evolocumab-Effekt absolut homogen ist. Das heißt, es gibt überhaupt keine Heterogenität der Effektstärke. Wir diskutieren hier also: Was bringt Evolocumab? Es ist eindeutig nachgewiesen, dass Evolocumab unabhängig von der Statindosierung letzten Endes auch diese Effekte zu erbringen imstande ist. Das heißt, das ist wirklich etwas, was wir hier auf jeden Fall feststellen müssen. Deswegen haben wir natürlich auch noch einmal das Argument gebracht, dass das, was Sie jetzt gerade zitieren, rein formal ist; denn davon hängt der Evolocumab-Effekt nicht ab.

Die Anmerkungen zur Vergleichstherapie haben wir auch gehört, und Sie wissen ja, dass die Studie 2013 designt wurde. Zu dem Zeitpunkt gab es eigentlich für keine lipidsenkende Therapie außer den Statinen überhaupt Evidenz, dass sie wirklich bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte etwas bringen. Das heißt, zu dem Zeitpunkt, als die Studie designt worden ist – dies hatten wir auch in der Stellungnahme dargestellt –, hätte man eigentlich gar keine weiteren Therapien einsetzen müssen, weil diese ja auch letzten Endes keinen Beleg dafür hatten, dass sie etwas bringen würden. Das Ziel dieser Studie war es tatsächlich, zu zeigen – das ist eine ganz wichtige wissenschaftliche Fragestellung –, dass auch über die etablierten Zielwerte hinaus eine Senkung immer noch etwas bringt.

Vergessen Sie also den wichtigen Stellenwert dieser Studie nicht. Es ist nämlich genau die Diskussion gewesen: Was bringt eigentlich eine LDL-C-Senkung auf Werte von 30 mg/dl? Diese Frage ist jetzt natürlich mit der geballten Evidenz beantwortet. Das war die Zielsetzung. Da geht es letzten Endes gar nicht mehr darum, ob der Patient unter 70 eingestellt werden soll oder nicht. Etwas, was Sie auch in Ihrer Bewertung gemacht haben, ist die Aussage, es wäre ja auch eine Verdoppelung der Statindosierung möglich gewesen. Eine Verdoppelung der Statindosierung, ganz klar belegt, bringt nur 4 bis 6 Prozent on top LDL-C-Senkung. Sie wissen selber, dass das eigentlich keine relevante LDL-C-Senkung darstellt. Also, all das sind Gründe und Argumente, die wir im Prinzip so nicht nachvollziehen können und entsprechend auch in der Stellungnahme adressiert haben.

Bezüglich der Quantifizierung sind wir tatsächlich äußerst konservativ vorgegangen; das hatten Sie angemerkt. Wir haben uns tatsächlich den letzten LDL-C-Wert in diesem Zeitraum angeschaut und natürlich auch darauf geachtet, welche Therapien gegeben wurden und welche Senkung unter diesen

Therapien erreicht worden ist. Dennoch haben wir, weil wir sehr konservativ vorgegangen sind, diesen Wert von 80 eingebaut, um letzten Endes dann auch eine Maximierung einer – – Wir haben letzten Endes die häufigste Dosierung, die in Deutschland gegeben wird, Simvastatin 40 mg, in unserer Berechnung für die Population eingeschlossen. Das ist auch etwas, was gemacht werden muss, um die Versorgungsrealität abzubilden. Genau für diesen Fall und auch, um dieser Kritik zu entgehen, haben wir trotzdem diese zwei Schritte erlaubt und haben die Grenze von 80 eingezogen, weil mit einer sozusagen zweimaligen Verdoppelung der Statindosierung der Zielwert von 70 nicht erreicht worden wäre. Das ist ein konservatives Vorgehen. Hätten wir das nicht gemacht, hätten wir noch eine größere Zahl ausgewiesen. – So viel dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben leider keine einzige der drei Fragen beantwortet. Es ist ja schön, dass Sie hier fünf Minuten etwas Anderes gesagt haben oder das wiederholt haben, was in der Stellungnahme steht. Aber ich komme einfach noch einmal auf die drei Fragen.

Erste Frage. Atorvastatin, 20-mg-Stratum und 40-mg-Stratum. Was sind die individuellen Gründe zu welchem Anteil dafür gewesen, dass es keine Atorvastatin 80 mg oder bei 20, 40 oder 80 war? Detailfrage dazu: Als einen konkreten Grund haben Sie in der Studie genannt, dass nach Vereinbarung zwischen Arzt und Patient der individuelle Zielwert bereits mit einer niedrigen Dosis erreicht war. Diese Patienten entsprechen gemäß dem Schreiben, das Sie vom PEI angefordert haben, nicht der Zulassung. Also Frage: Was sind die Gründe? Und noch mal, Detailfrage dazu: Was ist mit diesem besonderen Grund? Das war die erste Frage.

Die zweite Frage, die ich zu dem EMS-Daten gestellt habe, war: Warum sind Sie jetzt von den 80 mg auf die 70 mg gegangen? Ich kann ja nachvollziehen, was Sie zu dem Dossier gesagt haben. Nur haben Sie jetzt in Ihrer Stellungnahme eine andere Methodik angewandt. Das war meine konkrete Frage; sie haben Sie nicht beantwortet, sondern Sie haben die Methodik aus dem ersten Dossier bzw. aus dem Dossier erklärt, aber nicht aus der Stellungnahme.

Die dritte Frage, die ich gestellt habe, lautete: In welchem zeitlichen Zusammenhang stehen die Auswertungen, die Sie jetzt in der Stellungnahme geliefert haben, also LDL-C-Wert, zu welchem Zeitpunkt, musste nur einmal einer kleiner 70 sein, in welchem zeitlichen Zusammenhang steht das mit der festgestellten Statindosis? Das sind eigentlich drei einfache Fragen.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Die letzte Frage hatte ich beantwortet, indem ich sagte, es ist der letzte LDL-C-Wert in diesem Zeitraum, und zwar unter der Statindosierung, die als Letztes gegeben wurde. Also, das ist eine klar beantwortete Frage. Das hatte ich auch vorhin schon dargestellt.

Zu Ihren zwei weiteren Fragen: Es gab tatsächlich die Möglichkeit, dass der Arzt mit dem Patienten auch eine niedrigere Statindosierung vereinbart; ja, das ist richtig. Das liegt auch an der Tatsache, dass wir hier eine Outcome-Studie geplant hatten, die ja sicherstellen sollte, dass die Statindosierung, die gewählt wird, auch über vier Jahre durchgehalten wird. Das ist mitnichten bei den Patienten so immer der Fall, insbesondere nicht, wenn sozusagen höhere Dosierungen verabreicht werden. Das ist einer der Gründe gewesen, aber das ist nur einer dieser Gründe.

Ein zweiter Grund war auch, dass natürlich viele dieser Patienten eine partielle Statinintoleranz haben und dementsprechend auch nicht hochdosiert werden konnten. Zusätzlich gab es Patienten – so etwas muss man im Rahmen solcher Studien immer einräumen –, die diese Hochtitration ablehnten. Weiterhin gab es Bedenken seitens der Ärzte, überhaupt zu eskalieren. Diese wurden auch dokumentiert. Zudem existieren im Rahmen einer internationalen Studie auch Gründe wie zum Beispiel

der, dass die Dosis nicht zugelassen war. Es gab auch sonstige Gründe. Das heißt, es gibt sehr viele Gründe, wieso letzten Endes ein ganz kleiner Anteil an Patienten nicht zum Beispiel weiter auftritiert wurde. – – Wir sprechen jetzt hier über die Dosierung Atorva 20 und nicht über Atorva 40, denn ich denke, auch die Fachgesellschaften würden mir zustimmen, dass die Atorva-40-Dosierung eigentlich schon eine maximale Dosierung darstellt. Dennoch möchte ich noch auf den Punkt eingehen: Wie gesagt, vergessen Sie nicht, dass der Evolocumab-Effekt bei allen Statindosierungen gleich ist, und vergessen Sie nicht, dass jede Verdoppelung der Statindosis nur 4 bis 6 Prozent LDL-C-Senkung on top bringt.

Jetzt ist mir die nächste Frage entfallen. Welche Frage hatten Sie noch?

**Herr Dr. Kaiser:** Ich hatte die Frage nach den konkreten Raten zu den Gründen. Natürlich geht das auch über Atorvastatin 40 mg; denn wenn Atorvastatin 80 mg überhaupt keine Option wäre, dann hätten Sie in der FOURIER-Studie nicht den größten Anteil an den drei Strata mit Atorvastatin 80 mg gehabt. Es geht also selbstverständlich um die Gründe für 20 und 40 mg und deren Anteil; denn angenommen, Sie hätten durch einen Therapieversuch von 40 auf 80 mg gesehen, dass es eine Intoleranz von Statinen gibt, dann wäre das natürlich ein sinnvoller und nachvollziehbarer Grund.

Es gibt ja durchaus auch schon andere Verfahren, zum Beispiel Alirocumab. Da gab es eine Auswertung und eine Darlegung der Gründe. Das gibt es, wie gesagt, weder im Dossier noch in Ihren schriftlichen Stellungnahmen. Vielmehr muss man sich natürlich mit den Gründen auseinandersetzen. Es hilft dann auch relativ wenig, wenn Sie jetzt beschreiben, was alles möglich war; denn alles das, was Sie jetzt beschrieben haben, ist teilweise ein Grund, der dazu führt, dass man von einer nicht - zugelassenen Situation ausgeht, und teilweise sind es Gründe, bei denen man schlicht und einfach davon ausgehen muss, dass es dann um einen solchen nicht zugelassenen Einsatz in Bezug auf Europa geht, multinationale Studie hin oder her: Sie müssen natürlich eine Nutzenbewertung in Europa machen, und Sie selber haben das Schreiben vor ein paar Jahren gefordert und haben die entsprechende Antwort bekommen.

Ehrlich gesagt, verstehe ich auch nicht, warum Sie, wenn Sie in dem ersten Dossier in der Lage waren, entsprechende Gruppenanalysen durchzuführen, hier eigentlich nicht in der Lage waren, solche Analysen durchzuführen, einmal abgesehen davon – dies vielleicht meine letzte Bemerkung dazu, weil Sie immer wieder auf die Subgruppenanalysen gehen –, dass dann, wenn die Vergleichstherapie nicht korrekt umgesetzt worden ist, Ihnen die Subgruppenanalysen und der Nachweis, dass es da keinen Unterschied gibt, auch nichts nützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Das war ja genau das, was ich dargestellt habe. Ich meine, es gibt eben Gründe – Sie haben selber gesagt, die meisten Gründe, die ich jetzt genannt habe, eigentlich fast ausschließlich alle –, die im Prinzip nicht diese nichtzulassungskonforme Anwendung rechtfertigen. Sie sagen das ja. Im Zulassungstext steht übrigens eine maximal tolerierbare Dosierung – darum geht es ja auch nur, genauso ist es –, und das bedeutet nicht eine maximal verfügbare Dosierung. Wir drehen uns im Kreis. Ich hatte Ihnen die Gründe schon genannt. Wie gesagt, für die kleine Gruppe der Atorva-20-Patienten war das ganz klar, das waren ganz wenige: Statinintoleranz hat in 38 Prozent der Fälle vorgelegen, Ablehnung durch den Patienten in 11 Prozent der Fälle, Bedenken des Arztes in 9 Prozent der Fälle, sonstige Gründe 13 Prozent. Das waren tatsächlich ganz nachvollziehbare Gründe, diejenigen, die Sie sozusagen jetzt gerade hier fordern. Das sind Gründe, die letzten Endes im Rahmen einer Zulassungsstudie, so wie sie es jetzt am Ende des Tages auch gewor-

den ist, und einer Outcome-Studie absolut nachvollziehbar sind. Sie haben mitnichten etwas damit zu tun, dass das keine zulassungskonforme Dosierung war.

Übrigens möchte ich einen Punkt noch anführen, wenn Sie dies mir erlauben: Die Studie startete 2013. Zu diesem Zeitpunkt gab es noch keine Zulassung. Die Zulassung erfolgte auf Basis des PROFICIO-Programms, was ein LDL-C-basiertes Programm war. Also, Sie können jetzt nicht sozusagen im Prinzip bei einer Studie, die 2013 designt worden ist, diejenigen Kriterien anlegen, die bei einer späteren Zulassung 2015 letzten Endes dann auch passiert sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch, das ist bedauerlicherweise so, weil die Zulassung der Maßstab ist, und Herr Kaiser hat es ja relativ eindeutig gesagt. – Herr Kaiser; dann habe ich aber ein paar anderen Meldungen.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht dann nur zu dem letzten Punkt, und dann gehe ich noch einmal kurz auf die Jahreszahl 2013 ein.

(Widerspruch)

– Doch, Herr Hecken hat es ja schon gesagt, und vielleicht fragen Sie einfach mal in Ihrem Firmenkreis herum, auch beim vfa. Wir haben hier sehr viele Beispiele, wo das schlicht und einfach gemacht wird, und ich wäre eigentlich davon ausgegangen, dass Sie dann auch dazu in der Lage gewesen wären, das zu tun. Nichtsdestotrotz muss ich einfach noch einmal einen Hinweis geben: Sie haben das ja für die LAPLACE-Studie gemacht. In Ihrem ersten Dossier haben Sie genau das gemacht, nichts anderes, und zwar sowohl für die Gruppe der Statinpatienten, also für die Dosis, als auch für die Vergleichstherapie. Sie sind hier in einem ganz deutlichen Widerspruch.

Ganz kurz noch zur Jahreszahl 2013, weil Sie gesagt haben, die Studie sei 2013 geplant worden, Ezetimib, da wusste man ja nichts: Die LAPLACE-Studie haben Sie auch 2013 durchgeführt, und selbstverständlich haben Sie da einen Arm mit 100 Prozent Ezetimib durchgeführt und haben diesen Studienarm auch herangezogen. Ja, selbstverständlich war das eine Therapieoption.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe ergänzend Herrn Fraass für den pharmazeutischen Unternehmer, dann habe ich Herrn Wille, Herrn Professor Zirlik, Herrn Professor Klose und Herrn Professor Müller-Wieland; anschließend geht es weiter mit den Fragen: Frau Geier, Frau Müller und Frau Mostardt vom IQWiG. Aber ich nehme an, Herr Kaiser wird dann noch zwei-, dreimal dazwischenkommen.

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Ich will noch einmal ergänzen. Das Muster an Kriterien, das Herr Michailov zitiert hat, entspricht dem, was wir in der Realität vorfinden, und in der Run-in-Phase, die wenige Wochen dauerte, sozusagen in der Heranführung des Patienten an die Statindosis, was auch eine ärztliche Arbitration ist und darauf abhebt, dass der Patient das über die längere Zeit durchhalten muss, liegt keine Unschärfe des vorhandenen Ergebnisses. Prädiktor ist ja nicht das Statin selbst, sondern der Prädiktor für den Outcome ist die erreichte LDL-C-Senkung und deren Robustheit, und da sind wir, wie mehrfach geäußert wurde, nur sehr wenige Prozentpunkte – – Unsere Analyse hat erbracht, dass keine der Statindosierungen auch nur irgendeinen Unterschied auf den Effektschätzer erbringt. Also haben wir im Prinzip in der Studie Versorgungsnahe und auch das abgebildet, was man erreichen kann. Meines Erachtens kann dann nicht ausgeschlossen werden, dass dadurch Ergebnisse aus Subgruppen gefährdet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Wille, dann Herrn Professor Zirlik, Herrn Klose und Herrn Müller-Wieland. – Bitte schön, Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich wollte mich noch einmal ergänzend zu meinen ersten Ausführungen äußern. Ich hatte ja gesagt, wir hatten überhaupt mit dieser zVT ein bisschen Probleme. Ich höre aber hier, dass ganz überwiegend die Auffassung ist, LDL-Senkung je tiefer desto besser, „The lower the better“. Wenn man wirklich davon ausgeht, dann würden wir von der AkdÄ die Position des IQWiG natürlich voll unterstützen. Das ist tatsächlich auch in unseren Augen in der FOURIER-Studie nicht umgesetzt worden. Ich glaube, da brauche ich keine weiteren Argumente anzuführen. Das steht alles in der Dossierbewertung, und Herr Kaiser hat es wiederholt. Dem würden wir uns voll anschließen.

Wir haben eher Probleme, ob eine zielwertgesteuerte Therapie, also „The lower the better“, wirklich von relevantem Nutzen ist. Es gibt bisher keine Studie, die zum Beispiel eine Mortalitätssenkung, eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität bei Zielwerten unter 100 im Vergleich zu Zielwerten über 100 gezeigt hat. Wenn, geht es da immer nur um Endpunkte, die zum Teil sehr kritisch zu bewerten sind, wobei es halt um Reduktion von kardiovaskulären Revaskularisationen und zum Teil auch um nichttödliche Herzinfarkte geht. Da gibt es einige Studien; aber es gibt auch Metaanalysen, die gezeigt haben, dass eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität durch Ansätze, die eine LDL-Senkung unter 100 anstreben, überhaupt nicht gezeigt worden ist, auch nicht in der Tendenz. Das waren Ergebnisse, die plus/minus null waren, einige sogar in eine andere Richtung.

Jetzt zum zweiten Punkt: Deshalb verstehe ich auch nicht, dass diese Subgruppenanalysen für Europa aus der FOURIER-Analyse als ein statistischer Irrtum oder wie auch immer heruntergespielt werden. Das sind wirklich Daten, die man aus einigen anderen Studien genauso finden kann wie jetzt mit Evolocumab, wonach die Reduktion von nichttödlichen Herzinfarkten nicht mit einer Reduktion der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität einhergeht. Es gibt Zielwertvergleiche, jetzt aktuell gerade aus Japan publiziert, zwar nicht in Bezug auf Patienten mit einer manifesten koronaren Herzkrankheit, aber mit Diabetes und weiteren Risiken, die ebenfalls genau das gefunden haben: Zielwerte unter 70 sind bezüglich kardiovaskulärer und Gesamtmortalität nicht günstiger als Zielwerte unter 100 mg/dl LDL. Im Grunde genommen gibt es also für diese Ergebnisse aus Europa durchaus Vergleiche und vergleichbare Befunde, die in vielen anderen Studien – soweit ich es weiß und überblicke, in allen anderen Studien – ebenfalls so gefunden worden sind.

Ich habe noch eine weitere Anmerkung. Wenn man ganz formal vorgehen wollte, ist bei uns eine Frage aufgetaucht; das klingt vielleicht etwas provokant: Wenn in FOURIER Rosuvastatin und Atorvastatin ganz offenbar in ganz überwiegendem Maße eingesetzt worden sind – es wird ja immer nur von „ähnlicher Dosierung“ gesprochen; die genauen Mittel wissen wir eigentlich nicht oder zumindest wir haben sie nicht herausgefunden –, dann würden wir auch die Frage stellen: Ist eigentlich Atorvastatin und Rosuvastatin für die Patienten mit einer Sekundärprävention, also mit schon vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen, zugelassen? Wenn man die Zulassungstexte liest, geht es um die Verhinderung von Erstereignissen, sowohl bei Rosuvastatin als auch bei Atorvastatin. Das mag jetzt sehr provokant klingen und ist sicherlich auch entgegen dem, was in der Versorgung gemacht wird. Wenn man sich allerdings die Daten anguckt, gibt es tatsächlich für das Atorvastatin gerade bei koronarer Herzkrankheit im Grunde keine Studie, in der überhaupt gegen Placebo getestet worden ist und in der man gegen Standarddosierungen zum Beispiel von Simvastatin und Pravastatin verglichen und gleiche Outcome-Daten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit gefunden hat. – Dies noch als Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wille. – Herr Professor Zirlik.

(Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Herr Zirlik ist nicht da!)

– Ach so, Entschuldigung.



**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH):** Herr Wille, ich will auf Ihre jetzt vorgetragenen Argumente eingehen. – Es gibt eine Vergleichsstudie 40 mg Pravastatin gegen 80 mg Atorvastatin. Das ist die PROVE-IT-Studie, und sie hat ganz klar gezeigt, dass 80 mg Atorva besser sind als 40 mg Prava. Es ist deswegen besser, weil damit das LDL-Cholesterin besser gesenkt wird.

Im Übrigen, Herr Wille, wenn ich mal über mich selbst nachdenke: Mir wäre es lieber, mit 80 gesund zu sterben, als mit 80 als Postinfarktpatient zu sterben. Insofern stellt sich die Frage, ob nicht auch die Reduktion nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse einen Wert darstellt. Es ist meine subjektive Einschätzung. Ich komme jetzt so langsam in dieses Alter und muss mir das natürlich überlegen.

(Heiterkeit)

Aber ich wollte eigentlich auf Herrn Kaiser eingehen. – Herr Kaiser, warum haben Sie so wenig Vertrauen in Prüfärzte und ärztliche Kollegen? Ich meine, in der FOURIER-Studie waren die Ärzte gehalten, die maximal verträgliche Hintergrundtherapie einzustellen, und zwar unter Berücksichtigung von Begleitumständen, von Komorbiditäten usw. Sie sagen: Das hat nicht geklappt, die waren zu schlecht. – Ich vertraue in meine Kollegen, und ich denke, dass sie das schon richtig gemacht haben.

Es gibt einen zweiten Punkt, den Sie hervorgehoben haben. Das sind irgendwie Patienten mit LDL-Cholesterin unter 70 hineingerutscht. Aber das spricht nicht gegen die FOURIER-Studie, das spricht sogar für die FOURIER-Studie, denn je niedriger das Ausgangs-LDL-Cholesterin ist, umso schwieriger ist es für einen weiteren Lipidsenker, einen Nutzen nachzuweisen; aber der Effekt war trotzdem signifikant.

Ein weiteres Argument: Sie haben Ezetimib so stark akzentuiert, als möglichen Bestandteil der Hintergrundtherapie oder als Vergleichstherapie, während die Studie läuft. Aber das dürfte man dann in Deutschland doch gar nicht umsetzen; denn Sie haben 2011 Ezetimib keinen Zusatznutzen zuerkannt, und diese Einschätzung ist nicht revidiert. Warum stellen Sie jetzt so stark auf Ezetimib ab? Man kann natürlich über Ezetimib diskutieren, das ist keine Frage. Aber wir dürften es doch in Deutschland nicht machen, weil es hier keinen Zusatznutzen hat.

Dritter Punkt, Schätzung der Patientenzahl: Ich habe die Patientenzahl unabhängig von EMS-Datenbanken nur aus öffentlich zugänglichen Quellen geschätzt, und ich komme plus/minus 5.000 Patienten auf die gleichen Ergebnisse wie die Firma AMGEN.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Aber einfach nur, damit ein paar Sachen nicht so stehen bleiben: Zur PROVE-IT-Studie empfehle ich Ihnen unseren Statinbericht aus 2005, wo wir mit den Studienautoren Kontakt aufgenommen haben, in dem wesentliche fehlende Daten offengelegt wurden und wo wir auch den Studienbericht hatten. Das können Sie sich dann noch mal durchlesen. Das, was Sie da behaupten, „dies zeige eindeutig ...“, ist bestimmt zu hinterfragen.

Ich fange mit dem Ezetimib an. Ich habe darauf hingewiesen, und das, was Sie gerade gesagt haben, ist schlicht und einfach falsch. Der Therapiehinweis hat beschrieben, dass Ezetimib für eine ganz bestimmte Gruppe vorgehalten werden soll, eben nicht direkt eingesetzt werden soll, sondern nur in einer bestimmten Konstellation, und diese bestimmte Konstellation entspricht nun mal genau der Zulassung für Evolocumab. Deswegen kann man nicht sagen, dass ein Verordnungsanteil von 5 Prozent für alle für den Einsatz für Evolocumab in dieser Studie repräsentativ sei, weil wir ja genau darüber reden, ob eigentlich die richtige Population eingeschlossen worden ist. Nein, das ist sogar ein Gegenargument, weil Sie nämlich sehen, dass der 5-Prozent-Anteil offensichtlich eben genau derselbe ist wie in der Gesamtpopulation, aber Evolocumab ist nur für eine Teilpopulation vorgesehen. Das

ist ein einfacher Dreisatz, den man an der Stelle rechnen muss. – Sie hatten noch einen dritten Punkt erwähnt.

**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH):** Kontamination der FOURIER-Studien mit Leuten unter LDL 70.

**Herr Dr. Kaiser:** Nein, das wäre gar nicht mein Punkt, sondern das Vertrauen in Prüfarzte. Es geht hierbei nicht um Vertrauen in die Prüfarzte, sondern um ein Studienprotokoll und auch um das, was Herr Michailov eben geäußert hat, der ja eindeutig gesagt hat: Man führt hier eine internationale Studie durch. Teil des Studienprotokolls ist, dass man vorsehen kann, dass Patienten eine niedrige Dosis haben können, ohne dass die Zielwerte erreicht sind. Das widerspricht der Zulassung von Evolocumab; das muss man einfach feststellen. Herr Michailov sagt: Im internationalen Kontext muss man einfach davon ausgehen, dass bestimmte höhere Dosen nicht zugelassen sind; deswegen können sie nicht gewählt werden. Das ist richtig, hat nur dann eine Konsequenz für die Bewertung in Deutschland, und damit muss man umgehen. Das hat mit Vertrauen oder Misstrauen in Prüfarzte überhaupt nichts zu tun, ganz im Gegenteil. Wenn sie nämlich das Studienprotokoll korrekt umgesetzt haben, dann haben wir genau hierin das Problem in der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Michailov, dann Herr Klose, Herr Müller-Wieland, anschließend geht es weiter mit den Fragen.

Vertrauen in Prüfarzte: Der eine sagt so, der andere sagt so. – Bitte schön, Herr Michailov.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Ich möchte nochmals ganz kurz auf die Kommentare von Herrn Kaiser eingehen. Es ist tatsächlich so, dass die Ärzte in der Studie natürlich auch eine gewisse Freiheit hatten, nach ärztlichem Ermessen zu entscheiden, inwieweit sie noch die Dosis titrieren. Ich hatte gerade erneut dargestellt, dass ein Teil der Ärzte, also ungefähr 10 Prozent, Bedenken hatten, überhaupt die Dosierung zu titrieren. Zusätzlich lehnten über 11 Prozent der Patienten die Dosierung ab. Das alles sind Gründe, die nachvollziehbar sind und die letzten Endes natürlich auch im Rahmen der Bewertung und betreffs der Zulassungskonformität Berücksichtigung finden müssen. Sie, Herr Kaiser, haben selber gesagt, das sind keine Gründe, die letzten Endes dann auch die Zulassung entsprechend betreffen. Das haben Sie selber gerade noch mal dargestellt. Genau das sind die Gründe, um die es hier eigentlich geht.

Zusätzlich darf ich Sie auch auf das hinweisen, was in dem Methodenpapier steht. Sie sagen ja immer: Klinische Studien, schön und gut; sie haben natürlich eine sehr hohe interne Validität, aber sehr geringe externe Validität, weil sie die Versorgungsrealität nicht abbilden. Wir haben hier mehrfach gehört, dass die Studie durchaus auch eine Annäherung an die Versorgungsrealität vorgenommen hat. Sie sagen selber: Wir wünschen uns eigentlich pragmatische Studien, damit auch die Übertragbarkeit auf die Versorgung letzten Endes gegeben ist. Das ist hiermit erfüllt. – So viel dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klose, Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH):** Bei der jetzigen Diskussion befürchte ich, dass uns die Relevanz langsam entschwindet. Die Relevanz, um die es ja geht, bezieht sich darauf, ein Versorgungsprinzip zu bewerten, das eine Perspektive für hochgefährdete Patienten hat. Der Auffassung bzw. Aussage, dass es nur unzureichende Evidenz für ein stärkeres Ausmaß der LDL-Senkung gebe, steht eine Fülle von Publikationen gegenüber, zusammengefasst vielleicht, Herr Wille, in der „Cholesterol Treatment Trialists‘ meta-analysis“, die Sie ja auch kennen und die auf der Basis der Originaldaten von 123.000 Patienten, bei denen die Standardtherapie gegen Placebo verglichen worden ist, noch er-

gänzend 40.000 Patienten mit einer verstärkten Therapie untersucht hatte und eine zusätzliche relative Risikosenkung von immerhin 15 Prozent abbilden konnte.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass eine Versorgungsmöglichkeit mit einer enormen Bedeutung hier im Raum steht, und erneut aufgreifen, dass ein Aspekt der FOURIER-Studie, die diese Versorgungsmöglichkeit belegen soll, überhaupt das Proof of Principle ist, dass diese tiefere Senkung mit einem völlig neuen Wirkprinzip ein gewaltiger Vorteil für eine ganz bestimmte Gruppe von Patienten in Deutschland ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich möchte an dieser Stelle nur deshalb, weil Sie gesagt haben, dass Sie die Gefahr sehen, dass der Blick für die Relevanz hier verloren ginge, sagen: Das sehe ich nicht so. Der entscheidende Punkt ist doch, und daran müssen wir uns nun mal orientieren: Ist Evolocumab hier zulassungskonform eingesetzt worden? Die Zulassung ist immer relativ klar, weil eben hier verlangt wird – das war ja auch Ziel der Studie –, dass wir Patienten haben, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind.

Das, was Herr Kaiser hier mit Ihnen diskutiert, ist die Frage, über die wir auch diskutieren: Ist das jetzt der Fall oder nicht? Herr Kaiser hat, wenn ich das richtig verstanden habe, gesagt: Da musst du nicht immer 80 mg reinknallen; das spielt keine Rolle. Du musst nur dokumentieren, wieso du eben möglicherweise bei Patienten mit 20 aufgehört hast, bei manchen Patienten möglicherweise mit 40, und das ist sicherlich in der Versorgung auch die Realität; es wird ja nicht jeder auf 80 hochtitriert. Vielmehr ist die Frage eben jetzt hier: Ist das in irgendeiner Form ableitbar, oder ist das, was hier läuft, Prinzip Zufall? Da spricht jetzt eben das gegen Sie, was PEI Ihnen noch einmal ausdrücklich gesagt hat, auf Ihren Wunsch hin: Zulassungsvoraussetzung ist nun mal, dass hier ausgeschöpft worden ist, und da hilft mir auch der Hinweis darauf, dass das wirkt, also dass das Wirkprinzip unabhängig von einer vorangegangenen Statindosis wirkt, relativ wenig, weil wir hier ja – das haben wir eben mehrfach gehört – zunächst im Augenblick noch von einer Second- oder Lastline-Therapieoption sprechen und wohl niemand hier jetzt sagen will: „Statine ab in die Tonne, wir versorgen jetzt alle mit Evo.“

Insofern ist der Sachverhalt, über den wir hier diskutieren müssen, doch folgender: Wo ist unabhängig von dem Wirkprinzip ein wirklicher Medical Need, der sich eben auch in der Zulassung manifestiert? Ich sage dies nur, damit Sie nicht das Gefühl haben, dass wir hier jenseits von Gut und Böse sind. Dass es hier ein Wirkprinzip gibt, vermag ich gar nicht wegzudiskutieren, und ich will es auch nicht wegdiskutieren. Die Frage ist eben nur: Sind wir jetzt hier methodisch auf der sicheren Seite, wenn man sagt, ja, das ist halt die Versorgungsrealität? Dann bräuchten wir auch bei zVT einfach nichts mehr hineinzuschreiben, sondern könnten schreiben: Machen wir mal eine Studie gegen die Versorgungsrealität, wie immer sie sich darstellt, und dann schauen wir mal, was da am Ende herauskommt. – Das stand aber so nicht im Studienprotokoll. – Herr Fraass, bitte schön.

**Herr Dr. Fraass (AMGEN):** Dazu will ich noch einmal Stellung nehmen. Zum Ersten war im Studienprotokoll in einer doch sehr klaren Ausdrucksweise formuliert, dass der Arzt eine Optimierung der Therapie vornehmen solle. Zum Zweiten sind wir ja klinisch mit Gründen konfrontiert, die durchaus abgebildet wurden, nämlich den Gründen, die in der Praxis das Gros, wenn nicht das hauptsächlichste Ausmaß der Nichtweiterführung oder der Hochtitration zur Folge haben, nämlich der Statinintoleranz, der Ablehnung, den Bedenken des Arztes, auch den Trade-off zu sehen, was eine kurzfristige Hochtitration bringen kann versus des möglichen Ausscheidens aus der Studie. Zudem ist es ja auch so, dass dies letztlich zum größten Teil auf subjektiven Kriterien basiert. Wie Sie wissen, gibt es Patienten, die keinen begleitenden Enzymanstieg haben. Wir haben in dieser Studie Kriterien definiert, die der Arzt auch niederschreiben musste. Dass wir dies quantitativ nicht in jedem Einzelfall durch einen

exakten, zu 100 Prozent objektivierbaren Befund verifizieren können, das ist naheliegend. Aber insofern musste die Studie sich auch solcher Kriterien bedienen, die in der Praxis umsetzbar waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Müller-Wieland und dann Frau Geier, Frau Müller, Frau Mostardt.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte aus der medizinischen Sicht auch noch mal ergänzend zu dem Punkt Stellung nehmen. Natürlich sind es extrem wichtige und relevante Fragen, die hier aufgegriffen werden und die wir diskutieren müssen. Aber die Frage ist ja: Wie kommen wir jetzt zum jetzigen Zeitpunkt mit den Daten, die uns zur Verfügung stehen – das betrifft alle, es betrifft auch die medizinischen Fachgesellschaften –, zu einer inhaltlichen Bewertung mit einer Schlussfolgerung für die klinische Praxis? Deswegen haben wir das auch viel diskutiert.

Meines Erachtens liegt einer der Punkte, der sicherlich bei den medizinischen Fachgesellschaften, zumindest der Deutschen Diabetes Gesellschaft – für die Kardiologen kann ich wohl durchaus auch sprechen –, eine enorme Rolle spielt, erst einmal auch in der Bewertung, dass wir bisher von allen Studien und von allen Medikamenten, die das Drug target, den LDL-Rezeptor, positiv beeinflussen, wissen, dass eine weitere LDL-Cholesterinsenkung mit einer weiteren Senkung des kardiovaskulären Risikos verbunden ist. Wir reden jetzt nur über Proof of Principle, nicht über Effizienz. Das ist möglicherweise sogar ein Zusammenhang, der in keinem anderen Bereich der Medizin so gut belegt ist.

Fragt man nun, wie die Hintergrundtherapie aussieht, so steht natürlich auch in unseren Empfehlungen wie bei allen Fachgesellschaften, auch weltweit, das stufenweise zu erhöhen, und selbstverständlich sind die PCSK9-Antikörper in der Last Line, kurz vor der Apherese; Herr Schettler hat das ja noch einmal wunderbar zusammengefasst. Daran gibt es überhaupt keinen Zweifel, bei aller berechtigten Differenzierung oder beim Wunsch der Klärung dessen, wie sie denn nun weiter eskaliert worden sind. Da hat Herr Kaiser doch völlig die berechtigten Punkte angesprochen.

Wir stellen uns natürlich die Frage: Welches Potenzial hat eine mögliche Verzerrung für eine grundsätzlich neue Bewertung des Zusammenhangs? Herr März hat einen Punkt angesprochen: Wenn das LDL-Cholesterin eher nach unten verschoben ist, würden wir eher sagen, Mensch, die haben es sich sogar schwerer gemacht. Wir von den Fachgesellschaften, auch wenn es vom Studiendesign her kaum möglich gewesen wäre, hätten am liebsten eine Studie mit hohen Ausgangs-LDL-Cholesterinwerten gehabt, die aber kaum durch die Kommission gekommen wäre. Deswegen und auch vor dem Hintergrund, dass es bis jetzt immer ein Add-on ist, sagen wir: Natürlich sind das wichtige und entscheidende Punkte. Aber kommen wir bei der inhaltlichen Bewertung dieses Proof of Concept zu der Aussage, zu der Schlussfolgerung, dass dieses Proof of Concept, das in allen Studien und Konzepten bis jetzt belegt ist, nicht für die Gabe von PCSK9-Antikörpern gilt, auch in unserer medizinischen Empfehlung in der Dosisescalation, und führt es dazu, dass man auch bei den Bewertungsverfahren aufgrund dieser riesigen Studie nicht formal, aber in der inhaltlichen Schlussfolgerung sagt, diese Frage kann FOURIER nicht beantworten? – Darauf sagen wir: Doch, weil dieses grundsätzliche Konzept, dass eine weitere LDL-Cholesterinsenkung über eine Erhöhung des LDL-Rezeptors in der Leber mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden ist, Bestand hat und gezeigt worden ist. Das ist der Grund, weshalb wir zu dieser Schlussfolgerung kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Frau Geier, Frau Müller, Frau Mostardt.

**Frau Dr. Geier:** Meine Frage bezieht sich auf das, was Herr Wille mit den Regionseffekten schon angesprochen hatte. Vielleicht noch einmal abschließend; Sie hatten das bereits angesprochen: Wir ha-

ben beim kombinierten Endpunkt für Europa keinen signifikanten Vorteil und haben bei der Mortalität sogar einen erhöhten Schätzer. Nun ist Europa ja nicht irgendeine Region, sondern über 60 Prozent der Patienten waren aus Europa; es ist die weitaus größte Gruppe mit der großen Power. Daher noch folgende Frage an die Kliniker: Gibt es für Sie irgendeinen Erklärungsansatz, warum die Ergebnisse so sind, wie sie sind? Ich frage danach, weil das ja durchaus auffällig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Parhofer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Parhofer (DDG):** Einer meiner Erklärungsansätze ist natürlich, dass die Absolutrate oder das Absolutrisiko in der amerikanischen Gruppe sehr viel höher war als in der europäischen Gruppe. Das passt natürlich sozusagen in das Gesamtkonzept, dass die Leute mit dem höchsten Risiko natürlich auch am stärksten profitieren. Das wäre, wenn Sie nach einer Erklärung suchen, die wahrscheinlichste Ursache oder Erklärung. Ansonsten gibt es natürlich wie immer bei Subgruppen solche, die in die eine Richtung gehen, und welche, die in die andere Richtung gehen.

Ich kann mich ansonsten Herrn Müller-Wieland nur anschließen, dass man natürlich zuerst einmal die Gesamtstudie betrachtet. Da sieht man eben das, was man bis zu einem gewissen Grad aus lipidologischer Sicht auch erwartet: Wenn ich eine zusätzliche Senkung des LDLs habe, dann sehe ich in der Gesamtgruppe eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen. Deswegen macht es sozusagen aus klinischer Sicht natürlich auch sehr viel Sinn, das in diesen Algorithmus diese Arzneimittel, Statin, Statin mit Ezetimib dann eben als weiteren Baustein einzubauen.

Wie gesagt, man kann natürlich immer wieder noch weitere Subgruppen anschauen und wird dann immer bis zu einem gewissen Grad auch widersprüchliche Ergebnisse finden. Aber Sie wissen es vielleicht auch von der ODYSSEY-Outcome-Studie: Da sieht man diesen Unterschied nicht, sodass man das zwar wohl wahrnehmen wird und dem vielleicht auch weiter nachgehen würde. Aber ich glaube nicht, dass das dazu führen kann, dass man das Medikament sozusagen in einer Region der Welt zulässt und in einer anderen nicht. Provokativ gesagt, würden Sie Ihre Tante in USA behandeln und Ihre Tante in Deutschland nicht. Das würden Sie ja aus dieser Studie nicht herausziehen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut, wenn sie ein anderes Risiko hat, ja. – Herr Kaiser, Frage dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht geht es weniger um das andere Risiko. Das, was Sie, Herr Parhofer, eben beschrieben haben, ist ja tatsächlich auffällig, wenn man auf die Daten schaut: Nimmt man einmal die Vergleichsgruppe als ein Basisrisiko unter der derzeit bestehenden Therapie oder eher der Therapie, die in der FOURIER-Studie umgesetzt worden ist, dann ist es durchaus auffällig, dass in Nordamerika beim kombinierten Endpunkt eine fast doppelt so hohe Rate zu sehen ist. Das deutet, wenn man, was aus anderen Studien so nicht abzuleiten wäre, nicht von einem ganz grundsätzlich unterschiedlichen kardiovaskulären Risiko in der Größenordnung ausgeht, darauf hin, dass es hier möglicherweise auch irgendetwas mit Versorgung zu tun hat. Damit komme ich natürlich zu der Frage, die Sie gestellt haben und die Herr Hecken in Bezug auf seine Tante beantworten sollte: In einer Situation, da die Versorgung möglicherweise nicht ausreichend ist und ich jetzt eine Therapieoption habe, die mir etwas ermöglicht, würde ich diese Therapieoption gegebenenfalls eher einsetzen – wir sprechen jetzt hier über Zusatznutzen gegenüber anderen Therapiemöglichkeiten – als in einer Situation, in der ich aufgrund der derzeit verfügbaren und auch eingesetzten Therapien vielleicht schon fast bei einem Bodeneffekt bin. Ob das hier so ist und ob dies das für Europa nachweist, ist eine ganz andere Frage, weil es jetzt erst einmal diese eine Beobachtung ist. Aber natürlich ist das, was Sie beschrieben ha-

ben, eher ein Argument für die Aussage, dass man das für die hiesige Konstellation ernst nehmen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Schettler.

**Herr PD Dr. Schettler (DGfN):** Ich möchte das unterstützen, was Sie sagen, Herr Kaiser. Ich sehe es auch so, dass wir unterschiedliche Patienten haben, die anders therapiert werden. Wir haben eine bessere Versorgungssituation in Europa. Das ist das erste Statement. Das zweite Statement, das man äußern muss: Dementsprechend haben wir auch bezüglich der Risikosituation der Patienten in Nordamerika einen ganz anderen Ansatz, verglichen zu Europa. Der dritte Punkt ist einfach: Es ist und bleibt eine eventgetriggerte Studie, sodass leider – das muss man sagen; da nicken wohl alle hier in der Runde ganz heftig – diese Studie zu kurz gelaufen ist, um einfach noch mehr Informationen, Daten und noch mehr Power herausziehen zu können, möglicherweise auch in Richtung Mortalität. Das ist so, das hat man sich sozusagen auferlegt, um überhaupt Folgendes zu sehen: Wenn wir die Patienten so tief absenken, dann sehen wir diesen Effekt. Das ist eigentlich, wie wir es auch alle gesagt haben, wunderbar gezeigt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich will da noch mal nachhaken. Ich wollte die Frage eigentlich auch stellen, aber jetzt kommt noch mal ein kleiner Punkt, zu dem ich gern noch Ihre Auskunft hätte. Die meisten Fachgesellschaften, eigentlich alle Fachgesellschaften außer der AkdÄ, haben formuliert, dass sie diese Ergebnisse der Gesamtstudie als auf Deutschland übertragbar sehen, und sie haben sich auch ein wenig zu dem unterschiedlichen Basisrisiko geäußert: Das kann man bewerten, wie man will

Mein Punkt ist Folgendes: Diese Effektmodifikation zeigte sich an dem Key Secondary Endpoint; aber da war eben nur ein Einzelendpunkt für den Tod enthalten, nämlich der kardiovaskuläre Tod. Frau Geier hat gerade schon angedeutet, da zeige sich nicht ein Nachteil, aber es zeige sich eine Effekturnkehr. Es ist also kein Nachteil, da ist nichts signifikant; aber der Effekt geht in die andere Richtung. Ich weiß nicht, ob Sie mir zustimmen; aber dies wäre der relevanteste der drei Endpunkte. Könnten Sie dazu etwas sagen? Ich frage danach, weil das ja noch einmal in eine andere Richtung geht. Die europäischen Patienten sind ja die größte Gruppe; da ist die Unsicherheit also nicht so groß. Warum geht es hier wirklich in eine andere Richtung als zum Beispiel in Nordamerika, und wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die Relevanz der Gesamtstudie für uns hier in Deutschland?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für den pU Herr Hatz, dann Herr Wille und anschließend Herr Klose.

**Herr Dr. Hatz (AMGEN):** Ich glaube, diese Frage lässt sich ganz einfach beantworten. Wir sind grundsätzlich bei der Subgruppenanalyse „geografische Region“ so vorgegangen, wie das IQWiG-Methodenpapier das auch empfiehlt. Das heißt, wir haben einen Interaktionstest durchgeführt, uns anschließend den p-Wert dieses Interaktionstests angeguckt und dann festgestellt: Okay, für diesen entsprechenden Endpunkt bzw. für alle Mortalitätsendpunkte ist der p-Wert oberhalb von 0,05. Es gibt also keinen signifikanten Interaktionseffekt. Deswegen würde sich nach dieser Lesart auch gar nicht die Frage stellen, was der Effektschätzer an sich bedeutet, weil er, für sich genommen, ohne diesen Nachweis der signifikanten Interaktion gar keine Aussagekraft hat.

**Frau Dr. Müller:** Aber für den kombinierten Endpunkt? Sie gehen jetzt nur auf den reinen Mortalitätsendpunkt ein, aber nicht auf den Morbiditätsendpunkt. Gut, okay. Sie sagen, man guckt sich das in dem Fall gar nicht an.

**Herr Dr. Hatz (AMGEN):** Genau. Ich kann auch noch zum Endpunkt an sich ergänzen, bezüglich der Morbidität, nicht der Mortalität: Wir haben uns natürlich diesen Effekt auch genau angeguckt und dazu auch sehr umfassende Analysen durchgeführt, basierend auf 79 Variablen, die wir zur Verfügung hatten. Dabei haben wir uns zunächst einmal angeguckt, ob es Unterschiede augenscheinlicher Natur zwischen diesen Regionen gibt. Da konnte kein klares Muster identifiziert werden, weil wir zum Beispiel auch in Europa zum Teil höhere Risiken gesehen haben. Wir haben dann aber natürlich, um sicherzugehen, univariate und multivariate Analysen durchgeführt, haben also diese einzelnen Variablen getestet und geguckt, ob sich die Interaktion dadurch erklären lässt. Wir haben festgestellt: Es gibt keinen einzigen Faktor, mit dem man die Interaktion klären kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Folgendes dazu als Anmerkung: Das haben Sie natürlich auf einer Individuenebene gemacht, also auf Patientenebene. Sie haben geschrieben, das sind 79 Charakteristika. Hier haben Sie jetzt natürlich das Problem, dass Sie genau Versorgungsunterschiede nicht untersuchen können. Also, das beschreibt oder zeigt vielmehr, dass hierfür offensichtlich eine unterschiedliche Versorgung den Ausschlag gegeben hat oder eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Sie an dieser Stelle so unterschiedliche Raten in den Vergleichsgruppen sehen.

Vielleicht nur ein kurz ein Statement dazu, weil Sie gesagt haben, dann hätten Sie in den Einzelkomponenten nichts mehr gesehen: Der Ausgangspunkt ist ja, dass Sie bei dem prädefinierten Kombinationsendpunkt eine statistisch signifikante Interaktion sehen; diese müssen Sie versuchen zu erklären. Dabei müssen Sie natürlich auch aufgrund der verringerten Power in den Einzelendpunkten mit den entsprechenden Interaktionstests umgehen. Wenn Sie das nicht machen, dann können Sie zukünftig auch Probleme mit der Auswertung zu den Kombinationsendpunkten insgesamt ohne Subgruppenanalyse bekommen; denn Sie wenden ja einen Kombinationsendpunkt gerade an, um eine größere Power für ein Konstrukt „kardiovaskuläre Ereignisse“ zu bekommen. Da sehen Sie manchmal auch, dass es in den Einzelkomponenten keine statistisch signifikanten Ergebnisse gibt, aber in der Gesamtheit doch gleichgerichtete Effekte, und dass diese gleichgerichteten Effekte dann zu der Gesamtaussage führen. So müssen Sie dann natürlich auch mit Subgruppenanalysen umgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung Herr Hatz; dann machen wir weiter und dann auch bald Schluss.

**Herr Dr. Hatz (AMGEN):** Sie sprechen es ja selber schon an: Entscheidend ist natürlich der Effekt auf Ebene der Gesamtstudie beim sekundären Schlüsselpunkt. Ich glaube, das haben wir ganz klar gesehen.

Der zweite Punkt ist natürlich: Wann kann man von einer signifikanten Interaktion sprechen? Man kann dann davon sprechen, wenn man natürlich auch einen Faktor findet, der diese irgendwie erklären kann. Ich meine, dass wir in unserer Liste sehr wohl sehr viele Faktoren abgeprüft haben, auch die, die Versorgungshintergründe abbilden, zum Beispiel eine Statinhintergrundtherapie. Sie alle sind in diese Analysen eingegangen, und da hat sich kein Faktor gezeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Wille, Herrn Klose, Herrn März und dann Frau Mostardt noch einmal mit einer Frage.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich kann eigentlich nicht ganz verstehen, warum diese Subgruppenergebnisse für Europa so banalisiert werden. Meines Erachtens ist das doch vom Ergebnis her sehr bedrohlich, selbst wenn es keine statistische Signifikanz erreicht hat; denn es ist eine Effekturnkehr. Ich bin auch sicher, soweit ich das beurteilen kann, dass es methodisch völlig in Ordnung ist, wie das ausgewertet ist, und ich halte auch den Nachweis dafür für ausreichend.

Zudem noch eine Replik auf ein paar Äußerungen, die immer wieder kamen, dass bezüglich LDL-Senkung jetzt unter Statinen nachgewiesen sei, dass die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität sinke, wenn man höhere Dosen im Vergleich zu Standard Dosen anwende: Das ist einfach nicht bewiesen. Es gibt insgesamt fünf oder sechs Studien, je nach Kriterien, die dafür durchgeführt worden sind, und von diesen sechs Studien hat keine einzige Studie in der Gruppe mit der höher dosierten Statintherapie eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität gezeigt. Es sind nur zwei von diesen vier Studien, die bei primären Endpunkten, die kombinierte Endpunkte waren, auch kardiovaskuläre Revaskularisation mit aufgenommen bzw. berücksichtigt haben. Nur zwei von diesen sechs Studien sind überhaupt positiv gewesen. Insofern führt diese Diskrepanz hinsichtlich der LDL-Senkung möglicherweise zur Reduktion von vaskulären Ereignissen, zur Revaskularisation, aber eben nicht zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität in der Gesamtmortalität, wie es jetzt auch in der Subgruppenanalyse von FOURIER für Europa herauskommt. Das hat durchaus Parallelen in allen anderen Statinstudien, und darum empfinde ich es als nicht korrekt, das einfach so zu negieren und herunterzuspielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt ist Herr Klose dran. Wir können jetzt wieder genauso überleiten wie eben.

**Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH):** Ganz kurz: Es war nicht gesagt worden, dass in diesen Metaanalysen ein Mortalitätsvorteil erkennbar war – da haben Sie recht –, aber ein Ereignisvorteil, der hoch signifikant und relevant war. Zudem trifft die Überlegung, dass der regionale Unterschied Europa eine Umkehr wäre, einfach nicht zu; denn das Konfidenzintervall ist genau auf der richtigen Seite, es hat bloß keine Signifikanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Darf ich mich noch einmal äußern, um sicherzustellen, dass wir vom Gleichen reden? – Es ging hier um die Aufschlüsselung des Dreifachkombinationsendpunktes „Secondary Endpoint“, kardiovaskulärer Tod, Myocardinfarkt und Schlaganfall, und dann geht es um die Komponente kardiovaskulärer Tod. Das steht im IQWiG-Dossier auf Seite 66. Da befindet sich der Effektschätzer auf der anderen Seite. Das ist das Einzige, bei dem das der Fall ist, nur für diesen, nicht für Myocardinfarkt, nicht für Schlaganfall – da ist sozusagen der Effektschätzer unter null –, und hier haben wir einen Effektschätzer von 1,23 und ein Konfidenzintervall von 0,97 bis 1,56. Das ist das, wovon wir meines Erachtens gerade geredet haben, womit die Effekturnkehr gemeint ist, die aber auch nicht signifikant wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Michailov, dann Herr März und dann noch einmal Frau Mostardt, und dann machen wir Schluss.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Ich möchte kurz darauf eingehen. Wir haben jetzt viele Punkte diskutiert. Das ist eben wirklich das grundsätzliche Problem von Subgruppenanalysen. Sie wissen ja auch: Je mehr Subgruppen Sie machen, desto mehr Zufallseffekte bekommen Sie. Wir haben jetzt an vielen Stellen gehört, dass die Studie bedauerlicherweise – aufgrund der Eventraten, die jetzt zusam-



mengekommen sind, übrigens viel schneller als erwartet – tatsächlich zu kurz lief. Dennoch möchte ich hier einfach nur auf einen ganz besonderen Aspekt hinweisen: Wir haben in Deutschland in der Versorgung ein Problem mit der Morbidität, weniger mit der Mortalität, die über die Jahre jetzt abgenommen hat, sondern mit der Morbidität. Die Morbidität, nämlich die Anzahl an Schlaganfällen und Myocardinfarkten, nimmt stetig zu, und die Frage ist: Was kann man ursächlich dagegen tun? Die Studie liefert die beste Evidenz dazu, nämlich zu zeigen, dass der Effekt auch für Europa statistisch signifikant ist; dies erkennen Sie, wenn Sie sich den Endpunkt „Zeit bis zum nächsten Myocardinfarkt“ noch einmal anschauen. Ich möchte also noch einmal die Relevanz der Studie deutlich machen, auch ihre Relevanz für die Versorgung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das wird Herr Professor März jetzt auch tun, der ja eben schon gesagt hatte, dass ihm der Tod mit 80 ohne nichttödlichen Herzinfarkt lieber sei als derjenige mit tödlichem Herzinfarkt oder nach vorangegangenen Schlaganfall. Also, insofern ist der Anknüpfungspunkt gegeben. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH):** Ich bin durchaus immer noch dieser Meinung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, siehste, und ich habe es mir ja gemerkt, und das werde ich heute Abend auch meiner Frau sagen. Sie merken, ich kann, ohne im Wortprotokoll zu lesen, noch zitieren, was Sie vor 30 Minuten gesagt haben.

**Herr Prof. Dr. März (D-A-CH):** Wunderbar. – Ich will noch einmal auf das Thema Hochdosis- versus Niedrigdosisstatin eingehen. Es gibt eine Metaanalyse, die alle Studien zusammenfasst, sowohl placebokontrolliert als auch Hochdosis versus Niedrigdosis. Der Endpunkt dieser Metaanalyse sind die Cholesterol-Treatment-Trialists, sind „major vascular events“; da ist der Tod mit drin, aber da sind auch nicht letale Ursachen enthalten. Diese Metaanalyse zeigt: Egal ob man Hochdosis mit Niedrigdosis oder ob man Niedrigdosis mit Placebo vergleicht, pro 1 mmol Absenkung des LDL-Cholesterins erzielt man eine kalkulierbare Risikoreduktion von 20 Prozent. Das ist ehernes Gesetz in der Lipidologie; dem können Sie – das ist sauber gemacht – auch nicht wirklich ernsthaft widersprechen.

Ich will dann auch noch einmal auf den Unterschied Europa/USA eingehen. Wir haben ja hier in der Diskussion als mögliche Ursache identifiziert, dass die Ereignisrate bei den europäischen Patienten geringer war als bei den amerikanischen Patienten; das sieht man auch so in der Publikation. Wir bagatellisieren das nicht. Wir setzen uns ernsthaft mit solchen Daten auseinander. Wir sollten aber bei dieser Auseinandersetzung mit der Studienwirklichkeit innerhalb von FOURIER nicht vergessen, dass in realiter die Ereignisraten in Europa, mitten in Deutschland – ich habe Zugang zu vielen epidemiologischen Studien – sehr deutlich höher sind als bei den europäischen Patienten in der FOURIER-Studie. Darüber, woran das liegt, kann man lange diskutieren. – Herr Hecken, Sie wollen zum Ende kommen; deswegen lassen wir das jetzt mal in Klammern stehen.

Das heißt, wenn wir davon überzeugt sind, dass eine bestimmte LDL-Senkung eine bestimmte Reduktion von Ereignissen erzielt oder bewirkt, dann ist natürlich klar, dass in der deutschen Versorgungsrealität mit ihren hohen Ausgangsereignisraten der Effekt deutlich größer sein wird als in der FOURIER-Studie beobachtet. Das ist eigentlich das, worauf alle hier anwesenden medizinischen Kollegen jetzt hinauswollen. Wir haben Patienten, deren Risiko die Kategorie „sehr hohes Risiko“ in den ESC-Guidelines noch deutlich übersteigt. Das heißt, der Koronarpatient ist nicht gleich dem Koronarpatienten. Es gibt Patienten, die extrem hohes Risiko haben, und für diese Hochrisikopatienten suchen wir verzweifelt weitere Therapieoptionen. Darum geht es doch letztendlich. Wir haben eine Studie, die zeigt, dass das Grundprinzip funktioniert. Herr Müller-Wieland hat es gesagt: Alles, was den

LDL-Rezeptor stimuliert, senkt in vorhersehbarer und kalkulierbarer Weise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse. Nun machen wir natürlich einen Abstraktions- und Extrapolationsschritt von diesen Studienergebnissen hin zu Höchststrisikopatienten. – Das war eigentlich das, was ich noch sagen wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Mostardt zur Patientenzahl.

**Frau Mostardt:** Ich habe nur eine ganz kurze Anmerkung oder Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben jetzt eine neue Analyse zu den Patientenzahlen vorgelegt; das ist nunmehr die dritte. Sie unterscheiden sich natürlich neben anderen methodischen Punkten eigentlich hauptsächlich – darüber haben wir jetzt auch schon viel gesprochen – in der Annahme des LDL-C-Wertes und in der Annahme, was maximal verträgliche Statintherapien sind. Darin unterscheiden sich diese drei Analysen deutlich.

Sie haben jetzt – darüber haben wir auch schon gesprochen, das hatte Herr Kaiser ja auch schon angesprochen – geringere Statindosen zur Ermittlung der Patientenzahlen berücksichtigt. Wie ebenfalls von Herrn Kaiser schon gesagt und in unserer Bewertung geschrieben, können auch niedrigere Dosierungen maximal verträgliche Statintherapien darstellen; darin sind wir uns meines Erachtens einig. Die Frage ist nur: Wie identifiziere ich, dass es die maximal tolerierbare Statindosis ist? Sie haben soeben noch einmal gesagt, dass Sie sich diesen Wert mit 80 aufgrund der Annahme des Senkungspotenzials überlegt haben. Dazu ist meine Frage an die Kliniker: Ist das wirklich das geeignete Kriterium, um herauszufinden, dass es sich dabei, auch bei den niedrigen Dosierungen, um die maximal tolerierbare Statindosis handelt? Eine weitere Frage ist, was Sie zu der Annahme des Senkungspotenzials sagen.

Noch eine kurze Anmerkung zu der Patientenzahl, die von D-A-CH und DGFF neu eingereicht worden ist. Die Patientenzahl deckt sich nicht mit der Patientenzahl, die der pU zur GKV- Zielpopulation hergeleitet hat. Sie deckt sich mit der Zahl, die der pU zur Anzahl der Patienten mit dem therapeutischen Zusatznutzen angegeben hat, aber nicht mit der Zahl, die für die Zielpopulation maßgeblich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin jetzt ein bisschen ratlos. – Möchten Sie, Herr Müller-Wieland? Ich habe das mit den 80 nicht so ganz verstanden.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich versuche es mal. – Zur ersten Frage; die zweite habe ich nicht verstanden. Der erste Teil der Frage war – so habe ich es verstanden –: Wie machen wir es in der klinischen Praxis fest, den Patienten hochzueskalieren, und wie erkenne ich einen Hochrisikopatienten? Die erste grundsätzliche Entscheidung, ob ich einen Hochrisikopatienten vor mir habe, ja oder nein, ist völlig unabhängig vom LDL-Cholesterinwert.

Hochrisikopatienten sind die Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung, auf jeden Fall erst recht dann, wenn sie zusätzlich weitere Risikofaktoren haben. Nun komme ich natürlich auch zum Thema Diabetes mellitus; denn egal, was Sie haben, diese Patienten haben ein zweifach erhöhtes Risiko, und selbst in FOURIER und auch in anderen Studien haben Sie trotzdem bei diesen doch ebenfalls sehr gut behandelten Patienten eine Ereignisrate von durchschnittlich 6 Prozent pro Jahr, und dies sicherlich in einer eher konservativ als maximal geschätzten Gruppe. Also, das ist das klinische Bild.

Wie gehen wir vor? Verschiedene Redner haben es beschrieben. Ziel ist natürlich zunächst primär das Statin. Je nach Konstellation fangen wir mit einer höheren oder mit einer mittleren Dosierung an, versuchen es zu erläutern und die Dosis zu steigern. Dann machen wir eine zielwertorientierte Thera-

pie, zumindest weltweit; die AkdÄ ist da ein bisschen separat. Aber dies machen wir weltweit so. Das sind ja auch die Fachgesellschaften, und da gehen wir zielwertorientiert vor, –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Musste diese Beleidigung sein?

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** – das war keine Beleidigung –, so wie es in FOURIER eigentlich im Design war. Der Punkt ist dann natürlich die nächste Kombination. Wenn der Zielwert nicht erreicht wird, kombinieren wir, bzw. ist nun bei den Patienten mit sehr hohem Risiko natürlich der Segen, dass wir dank der PCSK9-Antikörper die Möglichkeit haben, nicht darüber zu diskutieren, ob wir noch zusätzlich um 6 oder 8 oder 10 Prozent senken, sondern sie in einen Bereich zu bekommen, von dem wir durchaus – das haben wir heute nicht besprochen – aus vielen vaskulären Untersuchungen wissen, dass es uns sogar gelingen kann, eine weitere Plaquevolumenzunahme zumindest aufzuhalten, sie eventuell sogar zu verringern, also in Bereiche auch unter LDL-Cholesterin von 50.

So gehen wir vor, und wir empfinden, dass FOURIER – das ist zumindest unsere Schlussfolgerung aus allen kritischen Diskussionen – dieses Proof of Concept zeigt. Deswegen würden wir diese Therapieoption gerne auch in der Zukunft für unsere Patienten zur Verfügung haben.

**Frau Mostardt:** Vielleicht zur Klarstellung: Ich rede nicht über die Studie, sondern habe über die Routinedatenanalyse gesprochen, die zur Herleitung der Patientenzahlen herangezogen worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie hat das Problem: Wie mache ich das jetzt fest?

**Frau Mostardt:** Da ist die entscheidende Frage: Welches Kriterium nehme ich, um weiter zu identifizieren, dass es sich um die maximal tolerierbare Statindosis handelt? Da war meine konkrete Frage: Wenn ich diese niedrige Dosis berücksichtige und ich zusätzlich das Kriterium anwende, dass der LDL-C-Wert über 80 liegen muss, sind diese beiden Kriterien dann ausreichend, um aus einer Routinedatenanalyse diejenigen Patienten zu identifizieren, die die Zielpopulation für Evolocumab darstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hatz.

**Herr Dr. Hatz (AMGEN):** Ich denke, dass ich Ihre Frage beantworten kann. Also, ich bin der Meinung, dass diese Kriterien absolut ausreichen, um dieses Kriterium zu erfüllen. Sie haben uns ja beigepflichtet, dass eben eine Statindosierung von 40 mg Simvastatin oder Äquivalent auch eine maximal tolerierbare Statindosis darstellen kann. Nun ist es natürlich so: Auf Basis von Sekundärdaten kann man sich nicht ganz sicher sein, ob das tatsächlich der Fall ist. Deswegen haben wir eben dieses zusätzliche Kriterium angewendet und haben gesagt: Wir schließen nur Patienten ab einem Wert von 80 mg/dl ein. Dem unterliegt eben die Annahme, dass es vielleicht bei manchen Patienten noch möglich wäre, sie weiter hochzutitrieren; bei anderen ist das sicher nicht mehr möglich, weil sie schon eine maximal tolerierbare Dosis erhalten. Wenn jetzt ein Patient tatsächlich hochtitriert werden könnte, dann wissen wir ja aus den veröffentlichten Daten, dass das nur mit einer geringen zusätzlichen LDL-C-Reduktion einhergeht. Das wissen wir aus Metaanalysen. Das heißt also: Wenn der Patient mit 80 startet, mit 40 mg Simvastatin behandelt wird und sogar bis auf eine Maximaldosis – ich nehme mal 80 – hochtitriert werden würde, würde er trotzdem seinen Zielwert nicht erreichen, und damit wäre unser Ziel nämlich erfüllt, weil dann die Indikation für Evolocumab vorläge.

**Frau Mostardt:** Ja, genau, das ist die entscheidende Annahme. Stimmt es, dass ich quasi durch eine Verdoppelung nur ein Senkungspotenzial von 5 bis 6 Prozent – so sagen Sie, glaube ich – erreichen

kann? Sind deswegen automatisch alle Patienten, die auch Simvastatin von 40 mg bekommen und einen LDL-C-Wert über 80 haben, diejenigen Patienten, die eine maximal tolerierbare Statindosis bekommen? Das ist die Frage, ob diese Annahme so haltbar ist, ehrlich gesagt. Durch diese Art der Einschlusskriterien kommen die großen Patientenzahlen zustande.

**Herr Dr. Hatz (AMGEN):** Genau. Ich glaube, Sie haben jetzt den Punkt erwähnt, ob wir davon ausgehen können, dass diese zusätzliche LDL-C-Senkung in diesem Bereich liegt. – Meines Erachtens können wir das. Da gibt es nämlich viele Metaanalysen, die das klar bestätigen, und darin wird eher eine Bandbreite von 4 bis 6 Prozent angegeben. Wir sind also schon konservativ vorgegangen, weil wir gesagt haben: Nein, nehmen wir lieber 6 Prozent, dann sind wir sicher. Von daher bin ich überzeugt davon, dass man davon ausgehen kann, dass hier eine Indikation vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist leider nicht ganz richtig, dass Sie konservativ vorgegangen sind, denn wenn Sie 4 bis 6 sagen, ist die Mitte 5, und  $2 \times 5 = 10$  und  $80 \text{ minus } 70$  ist genau 10. Das heißt, Sie waren dann genau auf dem Punkt.

Der andere Punkt ist aber, dass die Studien, die Sie herangezogen haben, ja von einer mittleren Senkung sprechen. Wenn Sie eine sehr starke Senkung haben, dann wären viele Patienten dabei, die eigentlich einen höheren Wert haben müssten. Wenn Sie von einer sehr schwachen Senkung sprechen, dann fallen sie natürlich auch darunter, und die würden dann auch mit 75 mg/dl darunter fallen; aber sie würden eben auch unter einen 85-mg/dl-Wert fallen. Das heißt, eine konservative Herangehensweise wäre gewesen, wenn Sie zum Beispiel aus den Studien das untere Quantil oder so etwas gewählt hätten und nicht einen Mittelwert. Das wäre vielleicht eine konservative oder eine realistischere Annahme gewesen; denn Sie müssen ja Verteilungen berücksichtigen und nicht einfach einen Mittelwert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann nehmen wir das zu Protokoll. – Dann haben wir es. – Wer möchte ganz kurz zusammenfassen, was wir jetzt in den letzten zwei Stunden diskutiert haben? Ich habe es aber bewusst ein bisschen länger gemacht, weil wir ja demnächst noch einmal eine ähnliche Veranstaltung haben. Ich glaube, das ist jetzt auch einmal eine grundsätzliche Diskussion, weil ja doch eine sehr relevante Entscheidung am Ende des Tages zu treffen ist, die zwei Stunden gerechtfertigt hat. – Wer macht es? – Herr Grajer. Aber jetzt bitte alles erzählen! Ich habe gesehen, Sie haben fleißig mitgeschrieben.

**Herr Dr. Grajer (AMGEN):** Ja, ich habe fleißig mitgeschrieben. Ich denke, es wäre jetzt sehr zeitraubend, aber wichtig, alle Kernpunkte hier noch einmal herauszuarbeiten. Aber lassen Sie mich wirklich von der Topline her noch ein paar Sätze dazu sagen.

Zuerst, sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank für die rege Diskussion. Waren wir überall einig? Nein, das waren wir nicht; aber wir haben die wichtigen Punkte, die Kernpunkte, heute herausgearbeitet, und das ist wichtig, letztendlich auch für die Einschätzung des Stellenwertes der Therapie mit Evolocumab. Wir bedanken uns bei Ihnen natürlich für diese Diskussion und Ihre Beiträge.

Zum ersten Mal ist es durch die PCSK9-Inhibition möglich, das Fortschreiten der Grunderkrankung Arteriosklerose aufzuhalten – das haben wir hier heute sehr deutlich gehört – und bei der mittlerweile im Vordergrund stehenden Morbidität eine signifikante und relevante Reduktion der Krankheitslast zu bewirken. Wie heute von fast allen Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften gehört, hat sich

die Evidenzlage zu Evolocumab gegenüber dem ersten Verfahren hinsichtlich der Outcome-Daten stark verändert. Die signifikante Senkung – das kam heute häufig in der Diskussion zur Sprache – bei kardialen Ereignissen wie Myocardinfarkt um 27 Prozent und bei Schlaganfall um 23 Prozent ist zweifelsfrei nachgewiesen, mit klinisch bedeutsamem Ausmaß. Diese robuste Evidenz, die durch die FOURIER-Studie und andere Studien generiert wurde, kann nicht ignoriert werden und ist Grundlage für eine Einstufung des Zusatznutzens von Evolocumab bei den untersuchten Patientenpopulationen. – Mit diesem Statement schließe ich und danke noch einmal für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Grajer, für dieses Schlussstatement. Herzlichen Dank an alle, die hier mitdiskutiert haben. Wie gesagt, ich glaube, es war rentierlich, weil wir doch in Folge noch mehrfach über ähnlich gelagerte Sachverhalte sprechen müssen, weil es schon eine strategisch wichtige Entscheidung ist. Danke, dass Sie da waren. Alles, was hier gesagt worden ist, wird a) wortprotokolliert und b) dann auch in unsere Erwägungen einfließen. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:14 Uhr