

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Alirocumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. März 2019  
von 14:05 Uhr bis 15:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH (AMGEN)**:

Herr Dr. Hatz

Frau Dr. Tabbert-Zitzler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi)**:

Frau Dr. Claes

Herr Dr. Hechler

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

Frau Dr. Ehmke

Frau Dr. Garbe

Herr Prof. Dr. Paar

Herr Volz

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

Frau Dr. Schneider

Herr Dr. Wille

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

Herr Prof. Dr. Klose

Herr Prof. Dr. März

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

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

Herr Prof. Dr. Laufs

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

Herr PD Dr. Schettler

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:05 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 zur Anhörung. Es geht um eine erneute Nutzenbewertung von Alirocumab wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Wir haben darüber schon einmal beraten. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2019, zu der Stellungnahmen zum einen von Sanofi als pharmazeutischem Unternehmer sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft abgegeben worden sind. Darüber hinaus gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der D A CH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Des Weiteren gibt es Stellungnahmen von AMGEN, von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich auch darum, dass Sie nachher Ihren Namen sowie entsendende Institution oder Unternehmen nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Für Sanofi müssten Frau Dr. Ehmke, Frau Dr. Garbe, Herr Professor Paar und Herr Volz da sein – jawohl –, für die AkdÄ Herr Dr. Wille – ja, er ist da. Frau Dr. Schneider hat abgesagt? – Ja. Für D A CH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen müsste Herr Professor Dr. Klose anwesend sein – jawohl; Herr Professor März hat abgesagt. Weiter müssten für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Müller-Wieland und Herr Professor Gallwitz da sein – ja, sie sitzen nebeneinander –, für AMGEN Herr Dr. Hatz und Frau Dr. Tabbert-Zitzler – ja –, für Daiichi Frau Dr. Claes und Herr Dr. Hechler – ja –, ferner für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin – Entschuldigung, sie habe ich eben übersehen – Herr Professor Dr. Sauerbruch – jawohl – und Herr Professor Laufs für die DGK – jawohl –, dann Herr Privatdozent Dr. Schettler für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und schließlich Herr Rasch und Herr Werner für den vfa – sie sind auch beide da. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend zu den aus seiner Sicht wichtigen Punkten Stellung zu nehmen. Im späteren Verlauf der Anhörung würde mich von den Klinikern interessieren, inwiefern in der Studie ODYSEE OUTCOMES die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie umgesetzt worden ist und inwieweit die eingesetzte Therapie der klinischen Praxis entspricht. Außerdem stellt sich die Frage, wie die regionalen Unterschiede in der Studie ODYSEE OUTCOMES zu erklären sind. Hier zeigen sich für die kardiovaskulären Ereignisse für Westeuropa und Südamerika eben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das ist eine Frage, der man hier nachgehen sollte.

Aber zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Garbe.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und für die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Neubewertung von Alirocumab klären zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen gern unsere Delegation vorstellen. Herr Professor Dr. Paar leitet die medizinische Abteilung für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Sanofi; er ist Internist und Nephrologe. Frau Dr. Ehmke und

Herr Volz verantworten beide maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme, und ich selbst leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Im Mai 2016 wurde Alirocumab als neuer Wirkstoff erstmalig vom G-BA nutzenbewertet. Grundlage für unseren Antrag auf Neubewertung ist die Studie ODYSSEE OUTCOMES, die im Zeitraum von 2012 bis 2018 in 57 Ländern durchgeführt wurde und mit fast 19.000 eingeschlossenen Patienten und einer mittleren Behandlungsdauer von 2,8 Jahren eine der weltweit größten randomisierten kontrollierten Langzeitstudien im Indikationsgebiet darstellt. Das primäre Ziel der OUTCOMES-Studie war es, zu untersuchen, ob eine noch stärkere Senkung des LDL-Cholesterins, als sie mit maximal dosierten Statinen erreichbar ist, zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Dies war der Fall.

Die Ergebnisse der OUTCOMES-Studie haben inzwischen dazu geführt, dass das CHMP der Europäischen Arzneimittelagentur am 31. Januar dieses Jahres eine Zulassung von Alirocumab für Patienten mit bekannter arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte empfohlen hat. Die Zulassung durch die Europäische Kommission erwarten wir in Kürze.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals begründen, warum wir fest davon überzeugt sind, dass die zVT angemessen umgesetzt wurde und daher diese Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens für Alirocumab herangezogen werden sollte. Diese Gründe sind erstens die zulassungskonforme Anwendung von Alirocumab in der Studie, zweitens die Tatsache, dass das Studiendesign dem Therapiestandard im Indikationsgebiet zum Zeitpunkt des Studienbeginns entspricht, und drittens der Umstand, dass die deutsche Versorgungsrealität in OUTCOMES adäquat abgebildet wird.

Zu Punkt eins: Alirocumab wurde in der Studie zulassungskonform angewendet. Das Anwendungsgebiet von Alirocumab sieht den Einsatz erst bei Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte vor, also nach maximaler Dosierung der Statine. Während der Run-in-Phase der Studie wurde sichergestellt, dass die Patienten eine maximal verträgliche Dosis der effektivsten Statine erhielten und eine weitere Eskalation nicht mehr möglich war.

Zu Punkt zwei, dem Studiendesign gemäß dem zu Studienbeginn gültigen Therapiestandard: Wie bereits erwähnt, war das Ziel der OUTCOMES-Studie die Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom durch eine noch stärkere LDL-C-Senkung, als sie mit Statinen erreicht werden kann. Dies ist im Ergebnis mit Alirocumab auch eindrucklich gelungen.

Die Randomisierung der Patienten der ODYSSEE OUTCOMES war im November 2015 für alle Länder abgeschlossen, abgesehen von China. Zu diesem Zeitpunkt gab es nur für die Wirkstoffklasse der Statine Evidenz dafür, dass diese durch eine LDL-C-Senkung auch das kardiovaskuläre Risiko verringern. Erst im weiteren Verlauf der OUTCOMES-Studie wurden die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie veröffentlicht, die zeigten, dass eine LDL-C-Senkung mit Ezetimib zusätzlich zu maximal dosierten Statinen zu einer Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen führt. Erst im Jahr 2016 wurde daher das Anwendungsgebiet von Ezetimib auf den Einsatz zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse erweitert. Aufgrund der bis dahin fehlenden wissenschaftlichen Evidenz konnte zum Zeitpunkt der Studienplanung und Durchführung von OUTCOMES die zusätzliche Gabe von Ezetimib zur maximal verträglichen Statindosis im Kontroll-Arm keine zwingende Therapieoption sein und somit auch nicht als zVT infrage kommen.

Zu Punkt drei: Die deutsche Versorgungsrealität wird in OUTCOMES adäquat abgebildet. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie bestand ein Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnung von Ezetimib, der erst vor wenigen Wochen aufgehoben wurde. In fast allen deutschen KV-Regionen galten daher Verordnungseinschränkungen für Ezetimib-haltige Arzneimittel. Die Höchstverordnungs-

quote für Ezetimib lag im Mittel bei 4,6 Prozent, und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erfolgte die lipidsenkende Therapie bei Hochrisikopatienten in Deutschland durch eine Monotherapie mit Statinen. In der OUTCOMES-Studie wurde Ezetimib im Kontroll-Arm in einer ähnlichen Größenordnung zusätzlich zu Statinen eingesetzt. Damit spiegelt die OUTCOMES-Studie die Versorgungsrealität in Deutschland sogar ausgesprochen gut wider.

Die drei zuvor genannten Gründe belegen klar, warum die zVT in der Langzeitstudie OUTCOMES adäquat umgesetzt wurde. Folglich sollten aus unserer Sicht die positiven Ergebnisse aus der Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens für Alirocumab herangezogen werden.

Im Weiteren möchte ich noch auf die zusätzlichen Auswertungen der Statin-intoleranten Patienten hinweisen, die wir im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht haben. Dieses Teilanwendungsgebiet umfasst lediglich 179 Patienten, also knapp 1 Prozent der gesamten Studienpopulation von OUTCOMES. Selbst hier konnte Alirocumab noch einen signifikanten Vorteil in patientenrelevanten Endpunkten gegenüber der zVT durch die Prävention ischämiebedingter Revaskularisierung, KHK-bedingter Ereignisse sowie kardiovaskulärer Ereignisse zeigen.

Zum Schluss betone ich hier noch einmal, dass Alirocumab zulassungskonform nur dann eingesetzt werden sollte, wenn eine gut dokumentierte, ausreichend lange, maximal verträgliche lipidsenkende Therapie, und zwar medikamentös und diätisch, nicht zu einer ausreichenden Senkung des LDL-C geführt hat. Genau diese Patienten profitieren durch eine relevante Verringerung des kardiovaskulären Risikos und der damit verbundenen Sterblichkeit nachweislich von Alirocumab. – Wir danken Ihnen für die Aufmerksamkeit und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Dr. Garbe. – Ich schaue einmal in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ebenfalls vielen Dank für die Einführung. – Ich habe gleich eine konkrete Frage zu den Statin-intoleranten Patientinnen und Patienten bzw. zu der Auswertung, die Sie vorgelegt haben. Ich würde gerne zwei, drei Anmerkungen zur Einordnung der drei von Ihnen angesprochenen Punkte machen.

Der erste Punkt betrifft die Frage, ob eine maximal verträgliche Therapie mit Statinen in der Studie gewählt wurde. Das war nach Ihren eigenen Ausführungen im Dossier ja nicht für die gesamte Population gewährleistet. Sie haben das aber in Ihrem Dossier mit einer entsprechenden Teilpopulation und im Gegensatz zu einer Situation adressiert, die wir vor Kurzem mit einem ähnlichen Wirkstoff hier hatten. Insofern haben Sie ja diesen ersten Punkt auch im Dossier adressiert. Die entsprechende Population ist bei uns in dem Anhang der Bewertung auch dargestellt.

Den zweiten Punkt, der in dem ersten Verfahren und ebenso als ein Problem in dieser Studie eine große Rolle gespielt hat, haben Sie hier ja nicht auflösen können, weil das Studiendesign nun einmal so war, wie es war; denn Sie haben eben gerade nicht die Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt, der beschreibt, dass dann, wenn diese Situation, eine maximal tolerierte Statintherapie, eingetreten ist, eben eine eskalierende lipidsenkende Therapie durchgeführt werden soll. Mit Ihrem Ansatz, den Sie in der Studie fahren, und auch mit Ihren Argumenten, die aus anderen Gründen nicht gestützt sind – dazu können wir gleich noch kommen –, dass es hier ja um eine Lipidsenkung gehe und dass es notwendig sei, die Lipidsenkung weiter fortzutreiben, hätten Sie natürlich insbesondere in dem Vergleichsarm sinnvollerweise dann auch eine lipidsenkende Therapie durchgeführt. Das Argument, dass die Studie 2012 gestartet wurde und dies deswegen eigentlich nicht die zwingende Therapie gewesen wäre, ist nicht so richtig stichhaltig. Sie haben vorher nämlich die COMBO-II-Studie begon-

nen, noch vor dieser Studie, worin Sie das sogar als die zwingende Vergleichstherapie im gesamten Vergleichsarm eingesetzt haben.

Das Argument, dass diese 5 Prozent – so pi mal Daumen – in der Studie als Kombinationstherapie mit Ezetimib dem Versorgungsstandard entsprächen, ist nicht stichhaltig; denn das, was Sie machen, ist Folgendes: Sie betrachten eine Analyse der KVen über alle Patienten mit Hypercholesterinämie. Bei allen Patienten mit Hypercholesterinämie wird Ezetimib in 5 Prozent der Fälle eingesetzt. Ihren eigenen Ausführungen zufolge betreffen aber nur 5 Prozent aller Patienten mit Hypercholesterinämie diejenige Population, für die Sie hier die Zusatznutzenbewertung machen, nämlich maximal tolerierte Statintherapie und kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Wenn Sie sagen, sie bildeten die Verordnungsrealität ab, dann müssten Sie postulieren, diese Daten zeigten, dass eigentlich alle Patienten in Deutschland, die diese Kriterien erfüllen, nämlich sowohl maximal tolerierte Statintherapie als auch kardiovaskuläre Erkrankung, Ezetimib bekommen. Das sind nämlich 5 Prozent aller Hypercholesterinämie-Patienten; denn die 5 Prozent, die Sie in den Verordnungsdaten sehen, beziehen sich auf alle Patienten und nicht auf die Patienten der Population, die Sie hier eingeschlossen haben. Also, wenn überhaupt, dann zeigen die Verordnungsdaten eigentlich nur, dass das sogar so gemacht wird.

Meine konkrete Frage zu den Statin-intoleranten Patienten: Ich war ein bisschen verwundert, wie Sie in den Stellungnahmen den Punkt adressiert haben, indem Sie gesagt haben, das IQWiG hätte gesagt, Sie hätten da nichts herangezogen und Sie würden sich dagegen verwehren. Fakt ist, Sie haben die eine sogenannte Statin-intolerante Population dargestellt und gesagt: Das ziehen wir aber nicht zur Verwertung des Zusatznutzens heran. – Sie haben in Ihrem Antrag auf Neubewertung neue wissenschaftliche Erkenntnisse für zwei Populationen erwähnt. Sie haben das einmal für die sogenannte D1-Population: Für sie kommt noch Statin infrage; das ist die große Population. Für die D2-Population, für die Statine nicht infrage kommen, für Statin-Intolerante, haben Sie den Antrag eingereicht. Da gehe ich erst einmal davon aus, dass Sie dann auch Daten für den Antrag haben.

Jetzt sagen Sie im Stellungnahmeverfahren: Wir hatten die Daten noch nicht, aber jetzt im Stellungnahmeverfahren reichen wir das nach. Das empfinde ich erst einmal als ein bisschen verwunderlich. Was ich mich aber frage, ist Folgendes: Wieso ist die Population plötzlich anders als im ersten Dossier und auch anders, als Sie das im Studienprotokoll eigentlich vorgesehen haben? Sie haben die Population nach zwei Kriterien reduziert. Eines davon ist nachvollziehbar, nämlich keine Therapie im Vergleichsarm. Das zweite Kriterium ist überhaupt nicht nachvollziehbar; es entspricht nämlich auch nicht dem Studienprotokoll. Auch aus Ihren Ausführungen wird gar nicht klar, warum die Population durch Ihr jetziges Vorgehen um 30 bis 40 Prozent reduziert wurde. Also, meine ganz konkrete Frage ist: Was haben Sie jetzt im Vergleich zu dem, was im Dossier vorgelegt wurde, eigentlich bei den Statin-intoleranten Patienten anders gemacht, die in der Vergleichsgruppe eine aktive Therapie bekommen haben? Da haben Sie jetzt nämlich 40 Prozent Patienten weniger eingeschlossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu antworten? – Frau Ehmke.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Die D2-Population, also diejenige, die im Dossier dargestellt wurde, beruhte auf einer Subgruppenanalyse, nämlich Statine zum Zeitpunkt der Randomisierung. Dort wurden alle Patienten eingeschlossen, die zur Randomisierung nicht auf einer Statintherapie eingeschlossen waren. Das war unabhängig davon, ob überhaupt eine nachgewiesene Statinintoleranz vorlag. Hinzu kam der Punkt, dass 40 Prozent dieser Patienten, die innerhalb der Studie gar keine Statine erhielten, auch keine weitere lipidsenkende Therapie erhielten. Also, der Grund der nicht vorliegenden lipidsenkenden Therapie hat dazu geführt, dass wir die Daten nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen haben.

Zum Stellungnahmeverfahren haben wir dann die nachweislich Statin-intoleranten Patienten ausgewertet. Daher ist die Population auch kleiner als die Zahl derjenigen Patienten, die zur Randomisierung nicht eine Statintherapie erhielten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Nachfrage Herr Kaiser, dann ergänzend Herr Wille, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe es noch nicht verstanden; denn auch in Ihrem Dossier – das ist übrigens völlig konform zu dem, wie auch Ihre Studie dies im Studienprotokoll definiert hat – haben Sie von nachweislich Statin-intoleranten Patienten gesprochen. Im Protokoll ist genau aufgeführt, wie Sie Statintoleranz definieren.

Nochmals: Ich kann den Punkt verstehen, dass Sie jetzt Patienten herausgenommen haben, die in der Vergleichsgruppe keine aktive Therapie bekommen haben. Das ist aber nicht das Einzige, was Sie gemacht haben. Mir geht es um den zweiten Punkt. Was haben Sie da konkret gemacht? Was ist der konkrete inhaltliche Unterschied bei der Definition „nachweislich Statin-tolerant“ im Dossier und jetzt „nachweislich Statin-intolerant“ im Stellungnahmeverfahren?

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

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Ich glaube, der einzige Unterschied ist, dass durch den Arzt wirklich dokumentiert war, und zwar über Muskelsymptomatik und erhöhte Kretinkinasewerte, dass diese Patienten nachweislich gegen Atorvastatin und Rosuvastatin in der geringsten Dosierung intolerant waren und dass es anscheinend in den Studienunterlagen zu den Patienten, die in der Studie kein Statin erhielten, nicht für alle nachweislich in den Unterlagen vermerkt war, dass sie eine Statintoleranz nach diesem Kriterium hatten. Daher ist unsere Analyse in der nachgereichten Stellungnahme eigentlich konservativ, weil wir weniger Patienten eingeschlossen haben: die, die nachweislich Statin-intolerant waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das verstehe ich nicht. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Also, konservativer ist erst einmal nicht richtiger, sondern das ist zunächst etwas anderes, und die Kriterien, die Sie gerade beschrieben haben, nämlich, dass da zum Beispiel bestimmte Muskelschmerzen auftreten mussten, war Teil der Definition dieser Population im Dossier, basierend auf der Definition im Studienbericht, basierend auf der Definition im Protokoll dieser Studie. Sie haben jetzt im Stellungnahmeverfahren etwas vorgelegt, von dem unklar ist, warum Sie das und wie Sie das gemacht haben, etwas, das mit dem Protokoll und der eigentlichen Vorabdefinition dieser Population nichts zu tun hat. Ich verstehe nicht, was Sie getan haben; denn alles das, was Sie gesagt haben, galt im Dossier auch schon.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Im Dossier wurde die Population der Subgruppe dargestellt, die kein Statin erhielt, und in der Stellungnahme wurde die Population dargestellt, die laut Studienprotokoll wie folgt definiert war: Patienten, die nachweislich auf zwei Statine in der niedrigsten Dosierung Statin-intolerant waren. Da haben sich laut Studienunterlagen die Zahlen nicht entsprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sie hatten sich eben beim ersten Aufschlag gemeldet, Herr Wille; dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Zum Ersten kurz zu den Statin-Intoleranten: Wir kennen die jetzt nachgereichte Stellungnahme nicht. Ich empfand den Umstand, dass Sie in der ursprünglichen Bewertung gar

keinen Zusatznutzen reklamiert haben, als ganz schlüssig, weil man meines Erachtens daraus, wie die Patienten behandelt worden waren, eigentlich auch nichts groß ableiten kann. Wie gesagt, die nachgereichten Unterlagen kenne ich nicht.

Ich will jetzt grundsätzlich zu unserer Stellungnahme kurz zwei einleitende Punkte ansprechen, die ich aber auch nicht weiter vertiefen will, weil wir sie schon häufiger genannt haben. Wir hätten grundsätzlich Probleme mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auch mit der Einteilung der Gruppen, Statin-intolerant oder nicht intolerant. In unseren Augen ist das in der Praxis nicht so ganz trennbar. Probleme haben wir auch damit, dass in der zweckmäßigen Vergleichstherapie unseres Erachtens eigentlich nur Ezetimib eine Rolle spielte, weil die anderen Mittel zumindest bisher den Nachweis schuldig geblieben sind, kardiovaskuläre und andere Erkrankungen als klinisch relevante Endpunkte günstig zu beeinflussen.

Zum Zweiten: Wir haben Probleme mit der Zielwertsteuerung, die der Festlegung der Gruppen und der Vergleichstherapie zugrunde liegt – das haben wir auch schon ausführlich dargelegt –, zumindest dann, wenn es um die Senkung von LDL-Werten um weiter als 100 mg/dl geht. Ich will aber jetzt tatsächlich auf diese Bewertung eingehen; lassen wir das mal beiseite, weil wir es schon häufiger diskutiert haben.

Im Grunde genommen können wir die Dossierbewertung des IQWiG gut nachvollziehen. Unter der Voraussetzung, dass man diese zielwertgesteuerte Therapie und auch die vorgesehene zVT als Grundlage nimmt, hätte in unseren Augen auch bei dieser Subpopulation mST, also maximal tolerierte Statintherapie, in der OUTCOMES-Studie in der Gruppe für die Vergleichstherapie Ezetimib hineingehört, unabhängig davon, ob das nun bei Studienplanung oder -beginn noch nicht etabliert war. Meines Erachtens müssen wir ja heute bewerten, was heute Standard bzw. leitliniengerecht ist. Gerade wenn man die zielgerichtete Therapie mit LDL-Senkung propagiert, dann gehört natürlich auch dazu, dass das mit dem Ezetimib gemacht wird, wofür eine zwar geringe, aber doch feststellbare Verbesserung hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nachgewiesen ist.

Wir haben uns ein bisschen ausführlicher mit den Subgruppenanalysen beschäftigt, insbesondere – ich will es erst einmal nicht zu kompliziert machen – zu der OUTCOMES-Gesamtstudie. Da halten wir noch für auffällig, dass es darin eine ganze Reihe von hochsignifikanten Interaktionstests gibt, die zeigen, dass zum Beispiel die Mortalität – ich beziehe mich jetzt immer auf die gesamte OUTCOMES-Studie – bei Patienten in Westeuropa nicht gesenkt wird, numerisch sogar mit 21 Prozent, also einem Hazard Ratio von 1,21, höher liegt als unter der Vergleichstherapie, dass auch die KHK-Ereignisse, wozu beispielsweise Infarkte gehören, in Westeuropa ebenfalls nicht gesenkt werden und das entsprechende Hazard Ratio knapp über 1 liegt.

Es geht weiter: Auch das Alter hat offenbar einen Einfluss. Bei Patienten unter 65 Jahren gibt es keinen nachweisbaren Einfluss auf die Schlaganfallrate, einen gebräuchlichen, weit verbreiteten und oft benutzten Endpunkt für Todesfälle, Infarkte und Schlaganfälle, genauso wenig auf periphere AVK-Ereignisse. Möglicherweise am gravierendsten und am eindrucklichsten ist, dass im Grunde für alle Patienten, die bereits einen basalen LDL-Wert von unter 100 hatten – das waren mehr als 50 Prozent der Gesamtpatienten –, sich weder in der absoluten noch in der relativen Reduktion der Effekte Signifikanzen für eine ganze Reihe von Endpunkten zeigten. Das betrifft die Mortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, die koronare Mortalität, die MACE-Endpunkte usw. Ich will sie nicht alle aufzählen; aber das ist für uns ein doch recht bedeutsamer Punkt, sodass wir letzten Endes zu folgender Einschätzung kommen: Es mag gut sein, dass dieses Mittel für bestimmte Patienten einen Nutzen hat; nur können wir eigentlich nicht erkennen, welche Patienten dies sind, welche LDL-Werte sie haben oder – so könnte man auch sagen – wo sie eigentlich wohnen müssen. Insofern haben wir da eigentlich

mehr Fragen. Wir würden das Grundprinzip gar nicht so unbedingt infrage stellen, aber die Konkretisierung, welche Patienten das eigentlich sein sollen, können wir weder durch die Studie selber noch durch das Modul A oder die Dossierbewertung genau ausmachen. – Das war es jetzt erst einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Als Reaktion auf diese Ausführungen von Herrn Wille habe ich jetzt Herrn Volz, Herrn Laufs und Frau Garbe. – Dann geht es weiter mit Frau Bickel.

**Herr Volz (Sanofi):** Ich würde etwas zur Diskrepanz bei der Statin-intoleranten Population im Dossier und in der nachgereichten Stellungnahme sagen. Im Dossier war es explizit eine Subgruppenauswertung, und da wurden alle Patienten berücksichtigt, ob sie Statine bekommen haben oder nicht. In der nachgereichten Stellungnahme waren es explizit Patienten, die nachweislich zwei oder mehrere Statine bekommen haben, also nicht vertragen haben; das war dann diese Statin-intolerante Population. Deshalb kommt auch dieser Unterschied zustande.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Laufs, dann Frau Garbe.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Ich äußere mich auch in Absprache mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der DGG und einer ganzen Reihe anderer Fachgesellschaften. – Herr Hecken, Sie haben richtigerweise die zentrale Frage nach der maximalen Lipidtherapie gestellt. An dieser Stelle gebührt Ihnen – auch im Namen der Fachgesellschaften, so glaube ich – ein großes Kompliment für Ihre Entscheidung, bevor die OUTCOMES-Studien vorlagen. Diese schwierige Situation hat der G-BA, aus Sicht der Fachgesellschaften exzellent gelöst. Jetzt haben wir mit FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES zwei Endpunktstudien. Bedauerlicherweise werden sie vom IQWiG nicht wirklich im Detail besprochen, was aus Sicht der Patienten schade ist, weil darin doch relevante Informationen stecken.

Im Kern stellt sich die Frage, inwieweit LDL-Cholesterin als kausaler Risikofaktor anerkannt wird. Das wird auf der ganzen Welt von regulatorischen Behörden und den Fachgesellschaften getan, und insofern steckt auch in der Stellungnahme des IQWiG ein aus meiner Sicht nicht lösbares intellektuelles Problem, wenn man auf der einen Seite die zweckmäßige LDL-senkende Vergleichstherapie diskutiert, gleichzeitig aber LDL als kausalen Risikofaktor negiert, und dies als einziges wissenschaftliches Institut der gesamten Welt.

Zu Ihrer konkreten Frage: 89 Prozent der Patienten sind mit Atorvastatin 40 bis 80 mg bzw. Rosuvastatin 20 bis 40 mg behandelt worden. Das muss man jetzt auf das Jahr 2012 zurückprojizieren. Das wäre auch nach heutigem Standard eindeutig eine phänomenale Therapie, die an keiner Stelle in Deutschland jemals irgendwo umgesetzt wird. Man muss auch bedenken, dass eine Verdoppelung der Statindosierung aufgrund des kompetitiven Antagonismus an der HMG-CoA-Reduktase – das ist der molekulare Wirkmechanismus – nur zu einer maximal 6-prozentigen weiteren LDL-Senkung führt. Auch eine Hochtitration aller Patienten auf die maximal im Handel verfügbaren Statindosierungen hätte also nur eine minimale Veränderung des LDL-Wertes in der Vergleichsgruppe bedingt.

Insofern würden wir nachhaltig dafür plädieren, sowohl die FOURIER-Studie als auch die ODYSSEY-OUTCOMES-Studie, die sich aus unserer Sicht gegenseitig unterstützen und bestätigen, für die Beurteilung dieses Gremiums heranzuziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Laufs. – Jetzt habe ich noch Frau Garbe und Herrn Wille nochmals auf der Liste stehen; dann geht es weiter mit Frau Bickel.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi):** Ich möchte gern noch auf die ersten Worte von Herrn Kaiser zur Frage Ezetimib und KV-Quoten antworten. Es ist korrekt, dass sie für die gesamte Population der Hypercholesterinämie-Patienten prinzipiell gelten. Man darf aber nicht vergessen, dass es einen Therapiehinweis gab, der die Verordnung ja auch noch einmal einschränkt, und zwar – so will ich es jetzt einmal nennen – auf die Hochrisikopopulation. Das heißt, wir haben im Prinzip zwei regulierende Instrumente, die die Ärzte in der Verordnung sich natürlich schon zurückhalten lassen. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist Folgendes: In der ODYSEE-OUTCOMES-Studie war es nicht verboten, Ezetimib zu verordnen, ganz im Gegenteil. In der Run-in-Phase war es durchaus erlaubt. Die Ärzte haben davon halt keinen Gebrauch gemacht. Aber laut Studienprotokoll bestand die Möglichkeit, Ezetimib zusätzlich zu den Statinen einzusetzen. – Ich würde jetzt gern noch einmal an Herrn Paar weitergeben, der sich zur COMBO II ebenfalls zum Punkt Ezetimib äußern würde.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Vielleicht noch ein Wort zu dem Aspekt der Studienplanung. Ich sage es einmal ganz einfach: Ich glaube, dass man heute die Studie anders geplant hätte und dass man Ezetimib heute, mit dem Wissensstand von heute, eben als weitere Eskalation sozusagen im Studienprotokoll vorgesehen hätte. Das ist heute so, und ich bin mir auch nicht sicher – – ich fand auch Ihre Rechnung mit den KV-Quoten nicht stichhaltig. Es kann sein, dass die 5 Prozent oder 3,8 Prozent, die das bekommen, dann wirklich nur die Hochrisikopatienten sind, aber ich persönlich habe dazu keine Daten; ich weiß nicht, ob Sie sie haben.

Uns ist an mehreren Stellen immer sozusagen vorgeworfen worden, wir würden uns bei COMBO II irgendwie anders verhalten als bei OUTCOMES. Der Unterschied liegt einfach darin, dass COMBO II natürlich einen anderen Endpunkt hatte. COMBO II hatte einfach die Fragestellung: Senkt Alirocumab stärker LDL-C, oder senkt Ezetimib stärker LDL-C? Das war die Fragestellung. Die COMBO II war keine Outcome-Studie, und insofern sind viele der scheinbaren Widersprüche vielleicht doch einfach auch dem Endpunkt und dem Studienziel geschuldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Paar. – Jetzt habe ich Herrn Wille und Herrn Müller-Wieland, dann Frau Bickel und Herrn Lenzen.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Im Grunde genommen hat es sich fast erübrigt, weil Herr Paar gerade auch gesagt hat, die Studie würde er heute gar nicht mehr so auflegen. Das heißt eben: Die Vergleichsgruppe würde nur dann, wenn man diese LDL-Senkung als Therapieziel der maximalen Senkung verfolgte, einfach dazugehören. Insofern wäre das vielleicht eine Studie OUTCOMES, die die Fragen, die wir heute haben, nicht mehr beantwortet, und insofern würde sie in meinen Augen auch nicht verwertbar sein.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte kurz zu den drei Punkten Stellung nehmen, nämlich erstens zu der Maximaltherapie, zweitens zu den regionalen Unterschieden und Subgruppen – eine schwierige Diskussion –, und dann würde ich mir erlauben, in dem dritten Punkt noch kurz auf die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus einzugehen.

Vielleicht noch einmal zur Therapie und der maximalen Therapieeskalation: Ich glaube, Herr Laufs hat wunderbar dargestellt, dass die maximale Therapie mit 40 bis 80 mg oder 20 bis 40 mg für die Statine so akzeptiert ist. Ich denke, die Situation heute ist nicht der Vergleich zu Ezetimib – ich komme auch gleich dazu –, sondern die allererste Frage ist doch, weil wir uns heute in einer Re-Evaluierung befinden, ob die Datenlage überzeugend ist, dass mit dem effektiven Hemmer oder der Senkung

des LDL-Cholesterins im Mittel um 50 Prozent – nicht um 20 Prozent wie bei Ezetimib – eine kardiovaskulären Risikoreduktion assoziiert ist. Das ist doch der Kern der heutigen Diskussion bzw. des neuen Verfahrens. Das heißt aus unserer Sicht natürlich auch, wenn 5 Prozent oder 10 Prozent mit Ezetimib eingeschlossen waren, ist der erste Kommentar: Ja, es war nun mal 2012.

Zweitens weiß ich auch nicht, Herr Kaiser, woher die Daten kommen. Da kann ich nur sagen: Ich bin mir sicher, vor IMPROVE-IT hat in Deutschland nicht jeder Patient mit koronarer Herzerkrankung eine Kombinationstherapie bekommen. Die Frage ist doch eher: Glaubt man denn, dass mit oder ohne Ezetimib die grundsätzliche Aussage „nicht LDL-Cholesterin-Senkung durch PCSK9-Hemmung im Hochrisikokollektiv“ ein anderes Ergebnis im Hinblick auf den kardiovaskulären Endpunkt geben würde? Hierfür gibt es doch zumindest im Moment überhaupt keinen Anhalt. Ich gehe auf COMBO II jetzt nicht ein. Es wurde bereits gesagt, das war eine spezifische Fragestellung.

Das heißt, ja, sie hatten eine maximale Therapie, mit oder ohne Ezetimib. Von der medizinischen Empfehlung heutzutage würden wir ja sagen, eine Eskalation, wir würden sagen, Statine maximal verträglich, dann Ezetimib und dann – und dies kennen Sie ja auch – sehr differenzierten Umgang: Wo ist eine Therapie mit einem PCSK9-Antikörper gerechtfertigt? Sie ist vom G-BA ja durchaus in der Diskussion bereits festgelegt worden, und jetzt kommen die kardiovaskulären Outcome-Daten dazu.

Hinsichtlich der Frage, ob man während einer Studie die Kontrollgruppe oder den Nichtinterventions-Arm in der lipidsenkenden Therapie eskalieren kann – es geht ja nachher auch um andere Verfahren –, muss man ganz klar sagen: Das ist ein anderes Design. Das kann man sich überlegen, aber das ist kein Efficacy-Trial-Design für einen kardiovaskulären Outcome. Da muss die Placebo-Gruppe nun einmal in der gegenwärtigen Therapie „geclamt“ sein. Das kann man also diskutieren, das kann man sich wünschen; aber das ist nicht der akzeptierte RCT-Trial, wie es von der FDA und der EMA gefordert wird.

Ich begrüße natürlich sehr die Erkenntnisse der AkdÄ, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, der Vorschlag mit Fibraten und all dem ganzen Kram, in unserer heutigen medizinischen Empfehlung nicht mehr leitliniengemäß ist. Also, da gibt es überhaupt keine Frage; das ist Statin plus Ezetimib und dann Eskalation in der Hochrisikokonstellation mit einem PCSK9-Antikörper. Insofern langer Rede kurzer Sinn: Die ODYSEE-OUTCOMES-Studie repräsentiert sowohl vom Design als auch vom Patientenkollektiv für uns durchaus ein hochrelevantes Kollektiv, um eben die Frage zu beurteilen, ob bei diesen Patienten eine weitere LDL-Cholesterinsenkung mit einer weiteren Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert ist. Wir von den Fachgesellschaften, auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, würden uns der Beurteilung des europäischen CHMP anschließen, dass dies der Fall ist.

Jetzt ist Teil 2 der schwierig zu beantwortenden Frage: Wie guckt man sich diese Subgruppen an, Westeuropa, dick/dünn etc.? Was wir bei diesen Designs meines Erachtens manchmal vergessen, auch wenn niemand darauf jetzt eine Antwort hat, ist zunächst einmal folgende Frage: Gibt es ein begründetes Konzept, warum zwischen PCSK9-Wirkung, LDL-Cholesterinsenkung, kardiovaskulärem Risiko bei bestimmten Populationen sozusagen grundsätzlich kein Effekt zu sehen ist, oder liegt es eventuell an den Kollektiven im Studiendesign?

Nun ist das Design auch von ODYSEE OUTCOMES im Wesentlichen ereignisgetrieben. Das heißt, wenn eine bestimmte Zahl erreicht wird, hören Sie mit der Studie auf. Deswegen sind solche Studien – das Gleiche gilt natürlich auch für Ewelocumab und andere Studien – aus medizinischer Sicht relativ kurz, im Mittel 2,8 Jahre. Wenn der primäre Outcome zum Beispiel der MACE ist, der ja aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall zusammengesetzt ist, und Sie das fürs erste Ereignis „clampen“, dann ist ja nachvollziehbar, dass diejenigen Pati-

enten, die ein hohes Risiko haben und bei denen auch statistisch die Wahrscheinlichkeit eines Myokardinfarkts höher ist als die Wahrscheinlichkeit zu sterben, sozusagen zuerst erfasst werden. Damit will ich Folgendes sagen: Wir vergessen in der Diskussion, dass es nicht darum geht, wie es im Unendlichen aussieht. Vielmehr geht es um das erste Ereignis innerhalb von 2,8 Jahren, und da tritt bei diesem Kollektiv einfach der Myokardinfarkt früher und häufiger ein der kardiovaskuläre Tod.

Zweiter Punkt: Wenn man diese 2,8 Jahre nimmt, dann ist Treiber natürlich auch der Teil der Patienten mit einem hohen Risiko. Der Anteil von Patienten mit einem hohen Risiko, die trotz maximaler Therapie immer noch einen LDL-Cholesterin-Wert von über 100 haben, verglichen mit denjenigen, die zum Beispiel unter der Therapie bereits ein LDL-Cholesterin von 70 haben, kann durchaus eine Erklärung sein, weil sie nicht die gleiche Wahrscheinlichkeit haben, innerhalb von 2,8 Jahren ein Ereignis zu haben. Vielleicht entsteht potenziell dadurch die Verzerrung. Ich gehe jetzt nicht auf die Unterschiede zwischen den Gesundheitssystemen in Westeuropa und anderswo ein. Die Frage ist, inwiefern es Grund gibt, davon auszugehen, dass die Ergebnisse anders wären, wenn man fünf Jahre oder zehn Jahre betrachtete; denn das ist die täglich anstehende Therapieentscheidung, die wir treffen müssen.

Der dritte Punkt ist folgender, noch einmal zur Erinnerung: Die Patienten mit Diabetes mellitus in ODYSSEY OUTCOMES hatten auch ein besonders hohes Risiko und haben auch besonders effektiv angesprochen. Ich möchte es noch einmal sagen: Das sind Patienten mit Diabetes mellitus, kardiovaskuläres Hochrisiko, sie sind maximal behandelt – ich sage mal, plus/minus Ezetimib; darauf werde ich jetzt nicht eingehen –, während Sie in der Kontrollgruppe, also derjenigen Gruppe von Patienten, die auch laut Ihrer Meinung bestens therapiert sind, eine Ereignisrate von 16,4 Prozent über die 34 Monate, also im Mittel 2,8 Jahre, verzeichnen. Wenn Sie das auf zehn Jahre hochrechnen und selbst einmal annehmen, dass es nicht mehr wird, dann sind wir bei um die 50 Prozent Risiko.

Wir sehen bei diesen Hochrisikopatienten einen Handlungsbedarf, und zwar auch nicht abhängig davon, ob das LDL mit Ezetimib im Mittel um 15 oder 18 Prozent heruntergeht. Vielmehr ist das, was uns überzeugt, die dortige mittlere LDL-Cholesterinsenkung um noch einmal 50 Prozent. In dem betreffenden Kollektiv belief sich die absolute Risikoreduktion in dieser kurzen Zeit immerhin auf 2,3 Prozent. Das sind Number needed to treat in dieser kurzen Zeit von etwas mehr als 1 : 40. Also, die Frage ist: Überzeugen uns die Daten, dass mit PCSK9-Hemmer Alirocumab aufgrund der jetzigen Studiendatenlage nicht nur das LDL-Cholesterin effektiv gesenkt wird, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko? Dies halten wir unsererseits für überzeugend. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. – Jetzt habe ich Herrn Wille und Herrn Schettler, dann Frau Bickel, Herrn Lenzen und Herrn Kaiser mit weiteren Fragen.

**Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH):** Ich mache es auch gnädig. Es konnte jetzt eben der Eindruck entstehen, als ob die Nichtstatinevidenz gering wäre und deswegen die Fibrate oder Ionenaustauscher keine große Rolle mehr spielen. Sie sind den Statinen sehr unterlegen – das ist völlig richtig – und haben deswegen die geringere praktische Bedeutung; aber Outcome-Evidenz liegt vor. Dieser Beitrag wird von mir insofern als wichtig erachtet, weil sich ganz generell Lipidwirkung in kardiovaskuläre Wirksamkeit übersetzt. Also, die Statine haben keine Sonderrolle durch pleiotrope Effekte oder so etwas, was immer mal wieder durchdiskutiert wird, sondern es geht genau um das, was eben auch Herr Laufs sagte, nämlich um die Wirkung auf LDL, die sich ganz praktisch proportional in kardiovaskuläre Wirksamkeit übersetzt. Wie gesagt, da ist die Antikörpertherapie mit PCSK9-Inhibitoren ein ganz großer weiterer Fortschritt, insbesondere für besondere Patientengruppen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann gehen wir jetzt weiter: Herr Paar, Herr Wille und dann Herr Schettler, anschließend Frau Bickel, Herr Lenzen, Herr Kaiser.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich möchte zur Heterogenität noch einmal kurz etwas sagen und nochmals daran erinnern, dass beim primären Endpunkt der Interaktionstest bezüglich der Regionen negativ war. Also, da bestand kein statistisch signifikanter Unterschied, keine positive Interaktion. Die Senkung beim primären Endpunkt in Westeuropa lag bei 10 Prozent, während das Gesamtstudienresultat im Bereich von 15 Prozent lag.

In den Dossiers werden einfach aufgrund der Methodik multiple Testungen mit all den statistischen Dingen durchgeführt, die es da zu beachten gilt. Von den fast 40 oder 40 im AMNOG-Dossier durchgeführten Tests auf Heterogenität nach Region gab es bei insgesamt vier eine Signifikanz; darauf hat Herr Wille hingewiesen. Es war also wirklich der verschwindende Teil dieser 40 Tests, wobei es auch um Endpunkte wie Mortalität ging, hinsichtlich derer man gerade in dieser Studie aufgrund der auch von Herrn Müller-Wieland angesprochenen kurzen Dauer von 2,8 Jahren sicherlich noch nicht den kompletten Effekt der Intervention sehen konnte.

Natürlich haben wir auch versucht, das irgendwo zu verstehen, einmal die Patienten in den demografischen Daten aus Amerika mit den europäischen Patienten zu vergleichen. Da gibt es natürlich die erwarteten Unterschiede. Statistisch werden die Zahlen am Ende irgendwann so klein, dass man sie nicht mehr publizieren kann; das muss man einfach sagen. Insgesamt sind, wenn man diese Hypothesengenerierungen macht, die Unterschiede dann noch einmal geringer, wenn man also wirklich Patienten mit gleichen demografischen Faktoren paarweise vergleicht. – Das ist der Kommentar in Bezug zur Heterogenität. Ich bitte wirklich festzuhalten, dass der primäre Endpunkt keine Heterogenität hatte.

Vielleicht abschließend noch zu der Diskussion, was ich ja eben eingeräumt habe, dass man die Studie heute anders gemacht hätte. Das habe ich eben auch bewusst so gesagt. Aber es stellt sich jetzt hier vor allen Dingen folgende Frage: Wie viel der Evidenz aus dieser OUTCOMES-Studie nimmt man, welche Bewertung schließt man daraus? An der Tatsache, dass es durch eine über maximale Statine hinaus deutlich aggressivere LDL-Senkung in beiden Studien, FOURIER und ODYSSEY-OUTCOMES, zu einer Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen gekommen ist, besteht meines Erachtens nach diesen beiden Studien kein Zweifel mehr. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Paar. – Herr Wille bitte nochmals.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Mich haben die Versuche, diese Heterogenität und die zum Teil sehr auffälligen Interaktionstests mit p-Werten zum Teil unter 0,001 zu erklären, noch nicht so ganz zufriedengestellt. Insbesondere befriedigt mich überhaupt nicht, dass die Studie zu kurz war. Gerade wenn man sich die Mortalität anguckt und jetzt schon ein Hazard Ratio von 1,21 hat, dann könnte man ja auch vermuten oder prophezeien, dass das dann möglicherweise auch signifikant wird, also genau im Gegenteil. Diese Argumentation halte ich für etwas gefährlich.

Für uns war tatsächlich die Abhängigkeit der Effekte von den Ausgangs-LDL-Werten beeindruckend, weil dies auch durchgängig so zu konstatieren war. Wenn wir uns vor Augen halten, dass laut den Leitlinien bei Hochrisikopatienten mit Gefäßerkrankungen LDL-Werte von unter 70 angestrebt werden, wobei das sogar noch für Patienten gilt, die einen zufällig festgestellten Carotisplaque oder Koronarkalk haben, wenn das alles als Hochrisiko bezeichnet wird und bei diesen Patienten nach den europäischen Leitlinien die LDL-Werte unter 70 gesenkt werden sollen, dann besteht da für uns einfach eine Diskrepanz, sodass man erst einmal erklären muss, warum dieses Mittel einen Sinn hat,

obwohl es eben die Senkung einer ganzen Reihe von Endpunkten, die ich aufgeführt habe, nicht mehr günstig beeinflusst, sowohl in der relativen Senkung als auch in der absoluten Senkung, sofern die LDL-Werte am Anfang nicht mehr über 100 lagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Jetzt habe ich noch Herrn Schettler, und dann kommen wir wieder zur Fragerunde.

**Herr PD Dr. Schettler (DGfN):** Vielleicht kann ich direkt darauf antworten. Was überhaupt außer Frage steht – ich glaube, da sind wir uns alle einig –, ist der Fakt, dass es hier eine gewisse Linearität bezüglich der Absenkung und kardiovaskulärer Mortalität gibt. Das ist wohl unstrittig. Was wir auch zeigen können – das sehen wir in unserem täglichen Tun und Handeln mit unseren Patienten –, ist die Tatsache, dass wir, wenn wir die LDL-Konzentration entsprechend unter 70 mg/dl absenken können – ich betone, dass dies zutrifft, egal mit welchem Medikament und egal auf welchem Weg es geschieht –, die Linearität aufzeigen können und wir damit weitere kardiovaskuläre Ereignisse verhindern können, und darum geht es.

Es sei auch noch einmal ganz klar betont: Wir haben ein Mittel zusätzlich in der Hand, genau diese Linearität nach unten, die Reduktion von weiteren Ereignissen, zu erreichen. Von daher ist es so wichtig, dass wir dieses Medikament auch auf diesem Markt haben. Eingangs ist ja schon von Herrn Laufs wunderbar gezeigt worden, welcher Bedarf eigentlich besteht. Wir sollten nicht die Diskussion anfangen, ab einem bestimmten Bereich aufzuhören. Ich möchte nur daran erinnern, dass wir früher einmal bei einem LDL-Cholesterinwert von 190 mg/dl von einer schweren kardiovaskulären Erkrankung gesprochen haben. Wir titrieren uns ja mit neuen Erkenntnissen in der Wissenschaft – so ist das nun mal – immer weiter nach oben.

Was ich eigentlich sagen wollte und was vielleicht auch für die Runde noch einmal ganz wichtig ist, ist Folgendes: Egal, welche Wege wir bezüglich der Absenkung des LDL-Cholesterins beschreiten, erreichen wir, je niedriger wir kommen, eine deutliche Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse, und das geschieht – es sei noch einmal gesagt – mit jedem Mittel, das wir in der Hand haben, fast egal: je niedriger, umso besser. Das ist nach wie vor gezeigt, das ist Proof of Principle. Das erreichen wir mit Statinen, das erreichen wir mit den PCSK9-Inhibitoren, und das erreichen wir auch mit anderen Verfahren. Aus diesem Grund geht es ja darum, weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, und das gilt einfach für diese Therapieform. Von daher und vielleicht noch zum Abschluss: Wenn wir damals über die Statine so diskutiert hätten, wie wir heute über die PCSK9-Hemmer diskutieren, nämlich über eine kurze Laufzeit dieser Statine, wären sie mitnichten auf den Markt gekommen.

Das muss man auch einmal sagen. Hier sind diese Studien eventgetriggert durchgeführt worden. Man hat sich ein Ziel gesetzt; diese Ziele sind erreicht worden. Sie sind, so können wir heute diskutieren, nach zwei Jahren für FOURIER und letztendlich nach 2,8 Jahren für die ODYSSEY OUTCOMES erreicht worden. Das ist einfach so; so macht man Studiendesigns heute. Ich glaube, das Proof of Principle „The lower the better“ ist gezeigt worden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Herr Schettler. – Frau Bickel, Herr Lenzen, Herr Kaiser.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage bezüglich der COMBO-II-Studie. Könnten Sie uns mitteilen, wie stark die LDL-C-Senkung war, sowohl im Alirocumab-Arm als auch im Ezetimib-Arm?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu vom pU? – Herr Wille, Sie hatten sich schon mal gemeldet.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Es ging eigentlich nur noch mal um die Linearität. Soll ich das jetzt sagen oder später?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, dann beantworten wir zuerst die Frage; dann nehme ich Sie auf die Liste.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ja, okay.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Das steht in der Fachinformation; ich habe gerade noch mal nachguckt. In dem Ezetimib-Arm betrug die LDL-C-Senkung 21 Prozent nach zwölf Wochen, 20,7 Prozent nach 24 Wochen, und unter Alirocumab waren es 51 Prozent und 50,6 Prozent, also ungefähr 30 Prozent Unterschied.

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

**Herr Volz (Sanofi):** Ich möchte noch etwas hinzufügen. Nach 104 Wochen, also nach Ende der COMBO-II-Studie, waren es sogar 28,9 Prozent LDL-C-Senkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich dazu noch Herrn Professor Sauerbruch und Herrn Professor Laufs.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Etwas übergeordnet: Wenn man sich die Beurteilung durch das IQWiG anschaut, dann kann man es innerhalb der Logik des IQWiG gut verstehen, dass Sie da keinen Zusatznutzen gefunden haben. Das zeigt aber das Problem der Festlegung der zVT. Wenn man die Diskussion hier hört – wir haben jetzt ein Medikament und ein Wirkprinzip, das zeigt, nachgewiesen an einer sehr, sehr hohen Anzahl von Patienten, dass es wirklich nebenwirkungsarm, fast nebenwirkungsfrei einen Surrogatparameter effizient senkt – und wenn man das LDL-C als Surrogatparameter anerkennt, dann fragt man sich, warum man sich so schwertut, eine solche Therapie zu finanzieren.

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

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Der Grund, warum wir alle hier einen Tag freinehmen und hierherkommen, ist ja, dass wir einen echten Bedarf von Hochrisikopatienten haben, die trotz einer wirklich nach bestem Wissen und Gewissen optimal durchgeführten oralen Therapie einschließlich dieses unsäglichen Themas der Unverträglichkeiten noch weit, weit vom Zielwert entfernt sind – Lichtjahre! –, egal, ob man ihn nun bei 70 oder wo auch immer ansetzen will, Patienten, in deren Interesse wir wirklich einen dringenden Bedarf für ein solches Therapieprinzip haben, um das LDL zu senken. Das ist der Grund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wille jetzt noch mal.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich wollte noch einmal etwas zu der Linearität von LDL-Senkung und klinischem Benefit sagen. Ich glaube, das ist einfach so nicht richtig, das kann man einfach nicht so stehen lassen; deshalb wollte ich es nur kommentieren. Wenn überhaupt, ist das eine log-lineare Beziehung, also dass die eine Ordinate logarithmisch skaliert ist. Außerdem ist auch bekannt, dass es gar nicht für alle Mittel zutrifft. Wir hatten einige Mittel, die eine deutliche LDL-Senkung bewirkten und dennoch die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse erhöhten. Also, man kann wirklich nicht von einer

Linearität sprechen. Das wollte ich nochmals klarstellen. Das ist einfach nicht richtig, entspricht nicht dem Stand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen, Herr Kaiser, Frau Bickel.

**Herr Dr. Lenzen:** Noch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer: Ich bin doch ein wenig erstaunt, wie sehr sich alle beim Thema Regionen wegducken; Herr Wille ist der Einzige, der das diskutiert. Um es nochmals auf den Punkt zu bringen: Wir haben in dem Stratum Westeuropa einen Mortalitätsnachteil von 20 Prozent. 20 Prozent sterben mehr. Macht Ihnen das eigentlich überhaupt keine Sorgen? Sie kehren das wirklich alles komplett unter den Teppich. Das zeigt sich auch bei den anderen Endpunkten, das ist letztlich auch ein Bild, das bei Evolocumab komplett konsistent ist. Eigentlich ist es eine Replikation dessen, was da schon aufgetreten ist und was der G-BA in der Nutzenbewertung ausführlich diskutiert hatte. Die Vorteile generieren sich vor allem aus der Gruppe Nordamerika und Osteuropa. Wie gesagt, bei Westeuropa ist es eher ein neutrales Bild bis hin zum negativen Bild. Vielleicht können Sie dazu noch mal Stellung nehmen. Mich würde zudem interessieren, ob Sie klinisch irgendwelche Gründe dafür identifizieren können, warum der Effekt in den anderen Regionen so stark ist, hier jedoch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Frau Ehmke als Erste. Mir ist das egal; sonst machen wir Herrn Laufs, Herrn Garbe.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Ich würde gern dazu Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie müssen sich einigen, ich habe drei. – Dann fangen Sie an, Frau Ehmke.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Das kann ich so auch nicht im Raum stehen lassen, weil das, was da gerade gesagt wurde, meiner Meinung nach grundlegend falsch ist. Von all den 19 Endpunkten, die wir in der OUTCOMES getestet haben, zeigten – dabei ist es egal, welche Population man jetzt betrachtet, die gesamte oder die maximal Statin therapierten – genau zwei Endpunkte einen Beleg, dass es einen Effekt nach Region gibt. Von diesen beiden Endpunkten ist der eine die LDL-C-Senkung, und er zeigt einen quantitativen Subgruppeneffekt. Das heißt, der Effekt ist nur unterschiedlich groß in allen Gruppen, aber er ist deutlich signifikant in die gleiche Richtung in allen Gruppen. Es konnte also nur in einem Endpunkt ein Beleg nachgewiesen werden, dass es hier einen Regioneneffekt gibt. Das zeigt meiner Ansicht nach kein konsistentes Bild über viele Endpunkte hinweg, sodass man sagen könnte, dieses Medikament wirke nicht bei Patienten in Westeuropa.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu jetzt Frau Bickel, dann Herr Gallwitz und Herr Laufs.

**Frau Bickel:** Interessanterweise hatten wir in der FOURIER-Studie genau das gleiche Phänomen. Also, ganz klar ist mir nicht, warum wir in beiden Studien eine Effektumkehr hatten. Das relative Risiko war über eins, sowohl in der FOURIER-Studie als auch hier in dieser Studie, und so ganz kann ich es mir nicht damit erklären, dass es ereignisgetrieben ist. Wir haben auch Diabetesstudien, die ereignisgetrieben sind, bei denen wir zumindest keine Effektumkehr gesehen haben. Ich kann es mir noch immer nicht ganz erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Paar, dann Herr Gallwitz, danach Herr Laufs.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Wenn ich es richtig erinnere, gab es bei FOURIER bei dem klinisch relevanten Endpunkt eine Heterogenität, diesem Overall-Endpunkt, also dem primären Endpunkt. Ich hatte es eben schon ausgeführt: Das ist bei ODYSSEE OUTCOMES nicht der Fall. Im primären Endpunkt gibt es keinen positiven Interaktionstest. Zudem haben wir wirklich, weil das Dossier es fordert, multipel getestet – das ist überhaupt keine Frage –, und bei diesen zahlreichen multiplen Testungen gibt es dann diese zwei positiven Befunde, die sich nach weiteren Auswertungen schon nivellieren. Es ist einfach so, dass die Patienten nicht absolut vergleichbar sind. Ich empfinde es insofern als nicht gerechtfertigt, als im primären Endpunkt, der in dieser Studie die höchste Aussagekraft hat, der Interaktionstest in Bezug auf die Region negativ ist und es einen Vorteil für die Patienten in Europa gibt. Das ist das primäre Hauptstudienresultat, und das ist das, was ich gesagt habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch Herr Gallwitz, Herr Laufs, Herr Schettler, dann Nachfrage Herr Lenzen, dann Herr Kaiser.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Meines Erachtens muss man hier auch berücksichtigen, dass die Versorgung bei schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen regional durchaus unterschiedlich ist und auch noch einmal isoliert zu unterschiedlichen Outcomes führt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Laufs, dann Herr Schettler.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Ich glaube, Herr Professor Hecken, Ihre erste Frage nach der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie haben wir, glaube ich, klar beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Ihre zweite Frage nach den Regionen können wir genauso glasklar beantworten: Erstens gab es bezüglich dieses Endpunktes gar keine Heterogenität. Zweitens können wir mit absoluter Sicherheit sagen, dass die Substanz Alirocumab eine entsprechende LDL-Senkung auch in einer deutschen Population zeitigt; insofern ist das wohl ganz klar belegt. Drittens kann man an dieser Stelle – hier sitzen lauter Menschen, die wesentlich mehr von Statistik verstehen als ich – auch noch nach Sternzeichen stratifizieren und irgendwie in der dritten Subanalyse feststellen, dass die Jungfrau nicht profitiert. Insofern entspricht das jetzt nicht einer adäquaten Betrachtung der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei wir es gerade der Jungfrau wünschen würden. – Herr Schettler, bitte.

**Herr PD Dr. Schettler (DGfN):** Vielleicht noch ganz kurz zu den Ausführungen zu Linearität/LDL-Cholesterin. Ich glaube, das ist unstrittig. Es gibt genug Studien, die das aufgezeigt haben. Es gibt die CTT-Trialists, und wir haben es letztlich ebenfalls wiederholt zeigen können, auch in anderen Studien, die entsprechend die Linearität aufzeigen konnten. Dies infrage zu stellen oder eine andere Mathematik zugrunde zu legen, halte ich hier nicht für sinngebend. Es ist auch hier in dieser Studie gezeigt worden, dass es einen Zusammenhang gibt: Je niedriger wir kommen, umso niedriger sind die kardiovaskulären Ereignisse, und das ist das Ziel, gerade auch für das Hochrisikopatientenkollektiv, das wir zum Teil betreuen – Herr Laufs hat es vorhin schon ausgeführt – und das eben nicht unmittelbar in die Nähe von 70 bis 100 mg/dl kommt. Vielmehr haben wir Patienten, die sich äußerst schwierig therapieren lassen; da sind wir bei LDL-Konzentrationen, die weit über 190 und sogar 200 mg/dl reichen. Wir brauchen diese Substanz für den Einsatz im Alltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch einmal Herr Lenzen, dann Herr Kaiser.

**Herr Dr. Lenzen:** Folgendes möchte ich gern fürs Protokoll nochmals festhalten: Frau Ehmke, Sie hatten gesagt, ein Interaktionseffekt zeige sich nur bei LDL. Ich verweise auf Ihr Modul 4D, Tabelle 455, Subgruppeneffekte nach Region. Da zeigt sich ein Interaktionswert von 0,01 für die Gesamtmortalität – es zeigt sich hier also sehr wohl einen Beleg für eine Effektmodifikation –, und da zeigt sich auch dieser Nachteil für Westeuropa, der diskutiert wurde.

Bei allen Diskussionen über eine LDL-Senkung, Herr Laufs: Ich meine, dafür macht man doch eine Outcome-Studie, genau dafür, dass man harte Endpunkte erfasst. Genau an dieser Stelle zeigt sich hier einen Nachteil. Von daher halte ich das schon für eine sehr relevante Sache, die man jetzt, wie gesagt, nicht einfach vom Tisch wischen sollte.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich will zu dem letzten Punkt kommen. Meines Erachtens muss man ein bisschen vorsichtig mit der Aussage sein, hier zeige sich ein Nachteil, weil sich in der Gruppe Westeuropa kein signifikanter Unterschied zeigt. Ich glaube trotzdem, dass man es so nicht ignorieren sollte, wie es bislang in dieser Diskussion ignoriert worden ist.

Ich bin immer wieder beeindruckt, mit welcher Vehemenz bestimmte Wissenschaftlichkeit – das wissen doch alle, und das machen doch alle – vorgetragen wird, jedoch völlig ignoriert wird, welche neue wissenschaftliche Evidenz auch zu diesen Fragen vielleicht vorliegt und sogar der Hersteller selber vorgelegt hat, nämlich eine ganz aktuelle Analyse aus 2018, die er zur Begründung der Validität des Surrogats LDL vorgelegt hat. Einmal abgesehen davon, dass das keine Surrogatvalidierungsstudie ist, sondern eine Assoziationsstudie, ist die Schlussfolgerung der Autoren, die alle Studien – 140.000 Patienten! – zusammengezogen haben: Unter einem LDL-Wert von 100 zeigt sich keine signifikante Assoziation zwischen Cholesterinsenkung und Reduktion von Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen etc. Also, man kann das ignorieren – es macht nichts, das ist okay –, oder man kann es auch einfach mal zur Kenntnis nehmen und die lieb gewordenen Dinge, die man aus der Beschäftigung so hat, vielleicht noch einmal hinterfragen. Also, diesen Nachweis gibt es schlicht und einfach nicht, sondern es gibt im Gegenteil Hinweise dafür – aber wiederum, es ist keine Surrogatvalidierungsstudie, sondern eine Assoziationsstudie –, dass es bei einem LDL-Wert unter 100 eben vielleicht nicht geht.

Übrigens ist sehr interessant, hier Folgendes zu beobachten, womit wir nochmals bei den Regionaleffekten sind: Sie sehen ja hierbei diesen Regionaleffekt, bezogen auf die Gesamtmortalität, dass sowohl in Westeuropa als auch in Asien eine Effekturnkehr besteht – nicht statistisch signifikant, wie ich eben erwähnt habe, aber eine Effekturnkehr –, also ein Nachweis für einen Vorteil bezüglich Mortalität nur in den anderen Ländern. Interessant ist: Das sind genau die beiden Regionen mit der stärksten LDL-Senkung. Es ist also ein weiteres Argument dagegen, dass für diese Stärke der LDL-Senkung in dem Bereich, in dem wir uns hier befinden – wir reden ja nicht von 190 mg/dl, sondern von dem Bereich, in dem dieses Medikament in dieser Studie eingesetzt wird, mit einem Mittelwert von 90 zu Studienbeginn –, erstens die aktuelle Literatur keinen signifikanten Zusammenhang zeigt, keine Surrogatvalidierungsstudie dazu vorliegt. Zweitens zeigt diese Studie sogar, dass in denjenigen Regionen, wo die Senkung am stärksten war, der Effekt am geringsten war. Man kann das ignorieren; aber so richtig hilft das den Menschen nicht weiter.

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

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Herr Kaiser, wir haben die Metaanalyse genau aus dem Grunde eingereicht. Nur kann man sie auch ein bisschen anders lesen, als Sie sie jetzt gelesen haben. Sie haben gesagt, es gab unter 100 gar keinen Effekt mehr. Wenn Sie sie genau lesen und sich das ganze Supplement ansehen, dann erkennen Sie, dass der Effekt abnimmt, aber immer noch in die richtige Richtung geht. Diese Assoziationsmetaanalyse zeigt: Diejenigen Patienten profitieren am stärksten von der Senkung, die mit dem höchsten LDL-C-Wert in diese Studien eingeschlossen werden. Weiter sehen Sie unter 100 eine Abschwächung des Effektes, was aus meiner Sicht aber überhaupt nicht dagegen spricht, dass es hier einen Zusammenhang gibt. Insofern haben wir sie in der Tat etwas anders gelesen und verstanden als Sie. – Danke.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Paar, jetzt reden wir natürlich von statistischer Signifikanz. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang gibt. Meine Äußerung eben zu der Region mache ich natürlich konsistent auch für eine solche Assoziationsstudie. Sie können das inkonsistent machen, indem Sie sagen: Es gibt keinen Nachweis für einen Nachteil bei der Mortalität in Europa; aber es gibt einen Nachweis für eine Assoziation unter 100. – Nein, Herr Paar, das ist nicht der Fall. Diese Studie, die alle vorhandene Evidenz zusammengefasst hat, zeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer weiteren LDL-Senkung unter 100 gibt. Das ist nicht meine Schlussfolgerung, das ist die Schlussfolgerung der Autoren.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich glaube, es kriegt so einen kleinen Slick.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich finde das spannend, ich finde es jetzt richtig spannend.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ja, ich auch. – Es geht ja nicht darum, ob die Fachgesellschaften etwas nicht wahrnehmen wollen oder lernen wollen. Entschuldigung, deswegen sind wir nicht hier. Vielmehr geht es um die sachliche Auseinandersetzung mit den Daten. Auch diese Studie ist ja nicht undiskutiert, auch in der Fachwelt, auch wenn die Autoren das sagen. Selbstverständlich nehmen wir die Daten wahr. Ich darf auch noch einmal daran erinnern: Da geht es um die Sterblichkeit.

Ich gehe noch einmal einen Punkt zurück: Der wie auch immer lineare oder enge Zusammenhang bezieht sich primär auf die kardiovaskulären Ereignisse. Der primäre Endpunkt von ODYSSEY OUTCOMES sind die kardiovaskulären Ereignisse. Der primäre Outcome zeigt keine Heterogenität. Und selbstverständlich, Herr Lenzen – deswegen meinte ich das mit dem Slick und den Formulierungen –, gucken wir die Daten sehr sorgfältig an und bestimmt auch nicht anders als Sie.

Meines Erachtens geht es einen Tick zu weit, danach zu fragen, ob wir uns da wegen der Sterblichkeit nicht wahrnehmen. Vielmehr würde ich mir auch vom Verfahren her wünschen, Herr Kaiser – –

(Widerspruch von Herrn Dr. Kaiser)

– Das würde ich mir schon wünschen mit der Biometrie. Sie sind biometrisch sehr formal und auch sehr, sehr akkurat. Dann müsste man natürlich auch argumentieren – das diskutieren wir ja auch –, wie wir dann, wenn der primäre Endpunkt keine Heterogenität hat – das ist immer die höchste Aussage –, mit anderen Heterogenitäten umgehen. Wenn die Latte an Tests, die gefordert werden, sehr hoch ist, dann ist es auch eine statistische Wahrscheinlichkeit, dass man etwas findet. Dann müssen wir natürlich mit den Diskussionen umgehen und das genau analysieren.

Die Frage ist zum jetzigen Zeitpunkt, ob diese Beobachtung zum primären Endpunkt, der nun mal das stärkste Argument ist – nominal ja auch sogar die Sterblichkeit, aber darauf will ich jetzt nicht eingehen –, davon ablässt, zu sagen, dass Alirocumab als PCSK9-Hemmer das kardiovaskuläre Risikos bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten senkt. Darauf würde ich gerne zurückkommen.

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

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Erstens ist es erfreulich, festhalten zu können, dass der sekundäre Endpunkt Sterblichkeit in ODYSEE OUTCOMES numerisch gesenkt war. – Zweitens ist es erfreulich, dass wir jetzt mündlich über die ODYSEE-OUTCOMES-Studie diskutieren, da das IQWiG eine schriftliche Stellungnahme dazu abgelehnt hat. Das ist beides sehr erfreulich.

Drittens ist es so, dass Todesfälle in FOURIER und ODYSEE OUTCOMES so selten waren, dass eine Subanalyse einer Subanalyse statistisch keinen Sinn macht. Das möchte ich gern wiederholen.

Viertens können wir, wenn wir über ODYSEE OUTCOMES im Detail diskutieren, das Studiendesign betrachten, was eine Titrationsstudie war. Das heißt, erstens wurden zwei unterschiedliche Dosierungen verwendet, und zweitens kam es bei einer signifikanten Zahl von Patienten zu einer Änderung der Dosierung oder einer Beendigung der Therapie. Man muss also das erreichte LDL mit den gesamt-kardiovaskulären Outcomes in Beziehung setzen. Dabei zeigt sich sowohl für ODYSEE OUTCOMES als auch in der Metaanalyse selbstverständlich eine lineare Beziehung zwischen dem erreichten LDL und den kardiovaskulären Ereignissen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Nur zwei Ergänzungen, damit die Äußerungen nicht falsch stehen bleiben. Selbstverständlich gehört es bei der Dossierbewertung dazu, die ganze Dossierbewertung zu lesen. Die ausführliche Auseinandersetzung mit der Studie finden Sie in Anhang B.

Hinsichtlich der Metaanalyse ist es so, Herr Müller-Wieland, dass sich die Schlussfolgerung darin nicht nur auf die Gesamtmortalität bezieht, sondern auch auf die kardiovaskulären Ereignisse. Ich habe jetzt die Gesamtmortalität erwähnt, weil wir hier die Diskussion um den regionalen Effekt hatten. Aber auch die Metaanalyse – ich sage es nochmals – beschränkt sich nicht auf die Mortalität, sondern beschränkt sich auf die kardiovaskulären Ereignisse. Meines Erachtens ist es wichtig, erst einmal diese Ergebnisse zur Kenntnis zu nehmen und das nicht so wegzubügeln. Es wurde ja heute mehrfach davon gesprochen – das waren nicht Sie, aber andere haben das gesagt –, man glaube, wir seien uns hier alle einig. – Nein, wir sind uns hier nicht alle einig, und es spricht vielleicht einiges dafür, aber einiges auch dagegen, dass es diesen linearen Zusammenhang in diesen tieferen Bereichen nach wie vor gibt. Darum geht es, das mehr zu diskutieren und nicht so zu tun, als wäre das alles klar, einmal abgesehen davon, dass es natürlich auch andere Institutionen gibt – aber da hilft vielleicht dann auch noch mal eine Komplettrecherche, nicht nur der Gedanke an die zwei Institutionen, die man kennt –, die es sehr wohl so sehen, dass es ein Problem mit der LDL-Senkung als Surrogat gibt. Die Zulassungsbehörden sehen das anders; das ist mir schon klar. Aber wir sprechen ja nicht von Zulassung.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte nur kurz direkt dazu Stellung nehmen. Es geht nicht darum, dass überall in der Menschheit gilt, je tiefer der LDL-Wert ist – – Wie Sie wissen, hatte ich das versucht darzulegen, und das war ja auch in anderen Gesprächen der Fall. Wir sehen nun

einmal über eine bestimmte Zeiteinheit – egal, ob mit Metaanalyse oder nicht –, dass selbstverständlich die Sensitivität, einen Unterschied zu entdecken, durchaus davon abhängt, wie hoch das kardiovaskuläre Grundrisiko ist. Da sind wir uns doch jetzt einig? – Dies nur als Ergänzung. Somit kann es sein, dass ich etwas nicht sehe, auch wenn es durchaus besteht. Das hat auch nichts mit Glauben zu tun. Deswegen wäre es natürlich schön, wenn wir große Studien hätten – da kommen wir auf die Zeit –, die auch mal primär für die Sterblichkeit gepowert sind; aber sie haben wir im Moment nicht, bis auf die 4-S-Studie. Tut mir leid, aber das ist natürlich mittlerweile historisch.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Darf ich noch einen letzten Punkt machen, weil es eben so klang, es seien so wenig Ereignisse aufgetreten, weswegen das alles statistisch nicht statthaft sei. Das ist bei einem positiven Interaktionstest genau falsch. Der Interaktionstest per se hat so wenig Power, dass man nicht damit argumentieren kann, dass so wenige Ereignisse aufgetreten sind. Wenn Sie mit dieser geringen Power einen Unterschied sehen, dann ist das ein relevanter Punkt, auf den man eingehen muss. Das ist einfach ein in statistischer Hinsicht falsches Argument gewesen.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Dann ist das hypothesengenerierend. Da sind wir uns einig, nicht?

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

(Herr Dr. Kaiser: Das passt nicht zusammen!)

Jetzt sind wir aber schon wieder ein bisschen friedlicher, ein bisschen näher beieinander. Das ist doch schon mal gut. – Ich gucke noch einmal in die Runde. Weitere Fragen? – Ich wollte nur noch Folgendes sagen, Herr Laufs: Herr Kaiser hat zu Recht auf Anhang B hingewiesen. Darin findet sich die Auswertung der Studie. Sie ist also schon diskutiert, hilfsweise, für den Fall, dass der G-BA sich möglicherweise damit auseinandersetzt. – Okay. – Keine weiteren Fragen. – Dann Frau Ehmke.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Ich habe noch eine Ergänzung zu dieser Subgruppendiskussion; jetzt kommen wir auf die Gesamtmortalität. Bei der Population, die das IQWiG für seine Bewertung heranziehen würde, nämlich die maximal Statin-Therapierten, ist ja dieser Interaktionswert überhaupt nicht signifikant geworden. Eigentlich verläuft diese Diskussion also ein bisschen im Sande. Es wäre eine Diskussion an der Gesamtpopulation und nicht an der zu bewertenden Population. Das wollte ich einfach nur ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke. – So, Herr Paar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich habe doch noch einmal die Metaanalyse aufgemacht, Herr Kaiser, weil ich nachgeschaut habe: Zum Beispiel beim Myokardinfarkt haben auch diejenigen Patienten profitiert, die unter 100 waren. Dies sei nur gesagt, damit das nicht falsch im Raum bleibt. Die Arbeit bezieht sich in der Tat auf kardiovaskuläre Ereignisse und auf Mortalität, und ich habe den Anhang jetzt noch mal zitiert. Der Myokardinfarkt wird auch bei denjenigen Patienten gesenkt, die unter 100 waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt sind wir langsam doch bei der Jungfrau. Herr Kaiser, haben Sie jetzt wieder irgendetwas, was sich nicht verändert hat? – Nein; okay.

Frau Garbe, Sie haben die dankbare Aufgabe, dies jetzt zusammenzufassen: aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, der wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der Bänke und des IQWiG. – Bitte schön.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi):** Vielen Dank; ich mache es ganz kurz. – Vielen Dank für den intensiven Austausch. Ich werde nicht die gesamte Diskussion wiederholen und feststellen, dass wir nicht immer einer Meinung waren. Trotzdem denke ich, dass unsere Position durchaus klar geworden ist: Wir leiten aus der OUTCOMES-Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten in der Sekundärprävention ab und sind überzeugt davon, dass Alirocumab eine bereichernde Therapiealternative darstellt – das haben wir heute auch mehrfach gehört –, insbesondere zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten, deren LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden konnten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an diejenigen, die jetzt in der letzten Stunde und 20 Minuten hier an dieser Diskussion teilgenommen haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unserer Bewertung einbeziehen und bedanken uns dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, dass Sie Stellung genommen haben. Damit ist diese Anhörung geschlossen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:22 Uhr