

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Evolocumab (D-758)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Mai 2022

von 12:09 Uhr bis 13:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Friederich

Herr Dr. Fraass

Frau Dr. Tabbert-Zitzler

Frau Stein

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD):**

Herr Prof. Dr. Neu

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF):**

Frau Dr. Vogt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ):**

Herr Prof. Dr. Schwab

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

Frau Dr. Look

Herr Dr. Bornholdt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Meinzinger

Herr Dr. Klebs

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Bilgeri

Frau Dr. Claes

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung für die Verspätung von 9 Minuten, die aus einer etwas längeren Dauer der vorherigen Anhörung resultiert. Wir sind im Bereich der Anhörungen nach § 35a SGB V und sprechen in der kommenden Stunde über Evolocumab, neues Anwendungsgebiet: Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit HeFH oder HoFH. Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 22. März 2022. Es gibt eine Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, Amgen, eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Novartis Pharma GmbH und Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute Wortprotokoll führen. Für Amgen sind zugeschaltet Frau Friederich, Herr Dr. Fraass, Frau Dr. Tabbert-Zitzler und Frau Stein, für die DDG Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die AGPD Herr Professor Dr. Neu, für die DGFF Frau Dr. Vogt, für die DGKJ Herr Professor Dr. Schwab, für Sanofi-Aventis Frau Dr. Look und Herr Dr. Bornholdt, für Novartis Frau Dr. Meinzinger und Herr Dr. Klebs, für Daiichi Frau Bilgeri und Frau Dr. Claes sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Frau Friederich, bitte schön.

Frau Friederich (Amgen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über den Zusatznutzen von Evolocumab zu diskutieren. Die heutige Anhörung fokussiert sich auf unsere Anwendungsgebiete für pädiatrische Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und pädiatrische Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Es handelt sich hier um eine sehr vulnerable Patientenpopulation mit einer schweren Ausprägung der FH und einem hohen therapeutischen Bedarf.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen von Amgen vorstellen. Frau Stein war für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich, Frau Dr. Tabbert-Zitzler hat dies von medizinischer Seite begleitet, Herr Dr. Fraass leitet die medizinische Abteilung Kardiologie und Nephrologie. Mein Name ist Andrea Friederich; ich leite die Abteilung Gesundheitsökonomie.

Dieser Anhörung liegen sowohl die Daten der HAUSER-RCT als auch der HAUSER-Open-Label-Extension-Studie zugrunde. Beide Studien wurden unter Berücksichtigung der ausschlaggebenden Empfehlungen und Leitlinien durchgeführt. Für die nachfolgende Diskussion über das Ausmaß des Zusatznutzens von Evolocumab bei Patienten mit heterozygoter FH sind für uns insbesondere die folgenden zwei Aspekte relevant: erstens der hohe therapeutische Bedarf bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie und die sich daraus ergebende unmittelbare Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung, zweitens unsere Studien und die aus unserer Sicht adäquate Patientenpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie HAUSER-RCT.

Ich beginne mit dem hohen therapeutischen Bedarf. Die heterozygote Hypercholesterinämie ist die häufigste erbliche Lipidstoffwechselstörung, die bei einer großen Zahl der Betroffenen bereits im Kindesalter zu stark erhöhten LDL-C-Werten führt. Diese erhöhen das Risiko für arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich, sodass die Patienten unbehandelt

bereits sehr jung schwerwiegendste kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle erleiden können. Werden die Patienten jedoch bereits ab dem Kindesalter diagnostiziert und konsequent mit Lipidsenkern behandelt, kann das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erheblich reduziert werden. Daraus ergibt sich die frühzeitige und konsequente Reduktion des LDL-C-Wertes als das wesentliche und vor allem patientenrelevante Therapieziel. Der kausale Zusammenhang zwischen der Senkung des LDL-C und der Senkung des kardiovaskulären Risikos wurde bereits in einer Vielzahl von Studien demonstriert und ist auf Kinder übertragbar. In Deutschland kommen jährlich höchstens 930 pädiatrische Patienten mit heterozygoter FH und maximal zwei Patienten mit homozygoter FH in der hier relevanten Altersgruppe von 10 und 11 Jahren für eine medikamentöse LDL-C-Senkung infrage. Mit bisherigen Therapieoptionen werden jedoch die Behandlungsziele entsprechend der Leitlinienvorgaben oder auch eine größtmögliche Reduktion des Risikoparameters LDL-C manchmal nicht erreicht. So verbleibt ein sehr hohes lebenslanges Risiko für eine frühe Manifestation der Arteriosklerose und somit vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen. Ebenso erleiden die jungen Patienten Einschränkungen der Lebensqualität, falls eine langfristige Lipidapherese als Ultima Ratio in Betracht gezogen wird.

Aus diesen Gründen bedarf es dringend neuer Therapieoptionen, die eine langfristige und größtmögliche Senkung des LDL-C gewährleisten und spezifisch für Kinder und Jugendliche zugelassen sind. Diese Anforderung erfüllt Evolocumab als erster PCSK9-inhibierender monoklonaler Antikörper mit pädiatrischer Zulassung und dem hohen LDL-Senkungs-Potenzial von 38 Prozent, dem bekannten Sicherheitsprofil und einer sehr guten Verträglichkeit.

Als weiteren wesentlichen Punkt unsererseits möchten wir auf die Umsetzung der zVT eingehen. Wir möchten darauf hinweisen, was ich zu Beginn hervorgehoben hatte: Es handelt sich um Kinder ab 10 Jahren, die zum Wohle der Entwicklung in der Pubertät in der Regel von Kinder- und Jugendmedizinern konservativ behandelt werden. Für die Einstufung der lipidsenkenden Therapie als maximal tolerierbar bzw. optimiert ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen die Entscheidung des behandelnden Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend. Für pädiatrische Patienten sind im Gegensatz zu Erwachsenen keine klaren Algorithmen zur Therapieeskalation definiert, weder in den Leitlinien noch in den Fachinformationen der zugelassenen Therapieoptionen. Daher kann die maximal tolerierte Dosis eines pädiatrischen Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden. Somit wurde die korrekte Patientenpopulation in der Studie eingeschlossen. Eine stabile, patientenindividuell optimierte lipidsenkende Hintergrundtherapie, wie sie in der HAUSER-RCT eingesetzt wurde, entspricht zudem der adäquaten Umsetzung der zVT. Daraus folgend ergibt sich aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die pädiatrischen Patienten mit heterozygoter FH, bei denen diätische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft worden sind. Aufgrund der sehr geringen Populations- und Studiengröße, trotz der für die Patienten mit homozygoter FH gezeigten sehr guten LDL-C-Senkung fordern wir dort keinen Zusatznutzen.

Zusammenfassend senkt Evolocumab das LDL-C bei pädiatrischen Patienten signifikant im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen bei gleichzeitiger sehr guter Verträglichkeit. Damit senkt sich ebenfalls das Lebenszeitrisiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse; für Patienten ist das von hoher Relevanz.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns zentralen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Friederich. Ich kann sofort an das anschließen, was Sie am Schluss gesagt haben. Meine Frage geht an die Kliniker. Welche Vortherapien würden Sie bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH oder HoFH in Betracht ziehen, bevor Sie die Gabe von Evolocumab erwägen? Eine weitere Frage, die für die Entscheidung wichtig ist, was in die Nutzenbewertung einbezogen werden kann: Welche

Kriterien legen Sie für die Therapieentscheidung und insbesondere für die Therapieeskalation bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH oder HoFH zugrunde? Frau Friederich hat gesagt, dass es in den Leitlinien und an anderen Stellen anders als bei Erwachsenen keine klaren Dosierungsalgorithmen gibt, sondern dass es im Prinzip eine Einzelfallentscheidung ist, inwieweit ein Patient auftitriert wird, und nicht immer die Maximaldosis das Optimum darstellt. Das wäre eine ganz spannende Frage, zu der wir uns von Ihnen ein bisschen Erhellung erhoffen. Wer möchte von den Klinikern beginnen?

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Vielleicht mache ich als Pädiater das; ich habe die Nutzenbewertung geschrieben.

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

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Es ist in der Pädiatrie anders als in der Erwachsenenmedizin. Wir Pädiater sind durchaus sehr zurückhaltend mit der Therapie. Das sieht man daran, dass wir den Einsatz der Statine nach wie vor nicht vollständig hinbekommen. Es sind zwei Probleme. Erstens sind viel zu wenig FH-Patienten erkannt. Das zweite Problem ist, dass, wenn sie erkannt sind, die Therapie nicht ausreichend ist. Wenn Sie fragen, welche Therapien wir einsetzen würden, wenn wir den Patienten erkannt haben, dann antworte ich: Es sind Statine. Rosuvastatin ist ab dem 6. Lebensjahr zugelassen, Atorvastatin ab 8 Jahren, Pravastatin ab 8 Jahren und andere ab 10 Jahren. Das führt nicht immer zum Erfolg, bringt uns nicht immer in den Bereich, den wir erreichen möchten. Wir haben mit dem Robert-Koch-Institut Normalwerte bei Kindern festgelegt. Es ist so, dass wir grundsätzlich mit weit über 50 Prozent unter 100 liegen. Das heißt, die normalen Werte für Kinder sind eher unter 100. Wir sagen: 110 ist der erwünschte Zielbereich, auf den wir die Kinder herunterbekommen möchten. Wir haben in den Leitlinien geschrieben, es sollte auf jeden Fall unter 130 sein. Wenn es zwischen 130 und 160 ist, gibt es bestimmte Bedingungen, relativ kompliziert, wo wir sagen: Dann soll therapiert werden. Eine Therapie ist bei LDL über 190 stets angezeigt.

Eine Therapieeskalation wird dann sein, wenn wir zum Beispiel mit Pravastatin bei 30 mg, 40 mg angelangt sind. Dann geben wir Ezetimib dazu. Damit haben wir die Möglichkeit der Senkung des LDL um 17 Prozent bekommen. Wenn wir dann nicht zurechtkommen, können wir auf ein potenteres Statin umschalten, zum Beispiel Atorvastatin oder Rosuvastatin. Nach meiner persönlichen Erfahrung ist es in vielen Fällen schon so, dass wir die Patienten in den gewünschten Bereich bekommen können. Aber es gibt, abhängig von dem Wert, bei dem wir starten, schon Patienten, wo wir nicht in den Bereich kommen, den wir haben möchten. In diesen Fällen wäre es sinnvoll, eine weitere Medikation zu haben, sozusagen eine Therapielücke zu schließen. Diese Therapielücke wäre durch PCSK9-Hemmer gegeben. Was wir vermeiden wollen, ist eine Lipoprotein-Apherese. Eine Lipoprotein-Apherese ist für die Patienten außerordentlich anstrengend. Es ist für die Krankenkassen sehr teuer. Aber das interessiert mich als Arzt weniger. Für mich ist wichtig, dass die Patienten darunter leiden. Zumindest ist sie mit Sicherheit die einzige Therapiemöglichkeit, die wir haben, um diese Patienten zu behandeln, bei denen wir mit Statinen und mit Ezetimib in der Kombination nicht erfolgreich sind, entweder weil wir die Zielwerte nicht erreichen oder aber, weil die Patienten das nicht vertragen. Die Lipoprotein-Apherese ist eine effektive Methode. Hier können die Kollegen – ich selber mache das nicht – immerhin bis zu 77 Prozent das LDL senken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Vogt von der DGFF.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Ich kann das als Erwachsenenmedizinerin nur unterstreichen. Wir überblicken viele Familien, weil die Eltern, die im frühen Alter betroffen sind, wegen ihrer Kinder fragen, die Kinder mitbringen und wir diese mitberaten, möglichst in Zusammenarbeit mit den Pädiatern. Somit empfehlen wir das absolut identisch: früh anfangen mit einem Statin. Wir eskalieren auch mit Ezetimib. Das sehe ich eigentlich nicht als Eskalation, sondern als Nutzen der vorhandenen, sehr gut verträglichen und effektiven Therapie. Wir sehen vor allem in der Spezialambulanz die wirklich schwer betroffenen Leute. Das sind viele mit einer heterozygoten FH – homozygot ist recht selten –, wo für die Kinder, wie es Herr Schwab gerade

beschrieben hat, eine Therapielücke verbleibt, um das LDL ausreichend senken zu können. Es ist also ganz klar das gleiche Vorgehen wie bei Erwachsenen, dass man sich um den Lebensstil kümmert, eine allgemeine Lebensstilberatung macht. Wir brauchen meistens im Familienverband Statin, Ezetimib und eventuell noch PCSK9-Hemmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Vogt. – Herr Professor Neu, bitte.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Ich würde gerne das, was die beiden Vorredner gesagt haben, in einem Punkt ergänzen. Es ist ganz klar, wir haben das Instrumentarium Lebensstiländerung, wir haben die Statine, und wir haben in einzelnen Fällen Ezetimib als Instrument. Auf der anderen Seite stellen sich genau mit diesen Instrumenten erhebliche Probleme. Wir haben eine Klientel vor uns, die ohne jeglichen Leidensdruck eine Therapie durchführen soll. Von dieser Klientel eine Lebensstiländerung zu erwarten, ist nahezu ausgeschlossen, zumal wir uns in einer Altersgruppe befinden, in der zunehmend schwindend elterliche Kontrolle greift, wenn es um abendliche regelmäßige Medikamenteneinnahme geht. Stellen Sie sich einen 16-Jährigen oder eine 17-Jährige vor; die sind abends noch nicht einmal zu Hause, geschweige denn, dass sie ihre Medikamente nehmen. Das heißt, die Lebensstiländerung ist etwas, was nicht funktioniert. Das muss man ganz klar konstatieren. Die regelmäßige Medikation ist Wunschdenken. Selbst wenn wir versichert bekommen, dass sie stattfindet, sind es maximal 30 Prozent. Da ein Instrument zu haben, das einerseits eine belegte Wirksamkeit hat und andererseits von der Verabreichung her uns ermöglicht, alle zwei Wochen durch eine Injektion so etwas zu erzielen, das ist so ähnlich wie bei einer Hyposensibilisierung; da geht man auch alle zwei Wochen hin. Das halte ich für eine realistische Option und damit sowohl individuell als auch gesundheitsökonomisch für sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Neu. – Herr Müller-Wieland, ist das okay, oder haben sie noch eine Ergänzung? – Sie haben die Probleme der regelmäßigen Medikation bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen zustimmend zur Kenntnis genommen. Das unterstreiche ich auch.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): 100 Prozent. Keine Ergänzungen, auch nicht, ob die Erwachsenen abends zu Hause sind. – Schönen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Erwachsenen sind daheim, aber die Kinder suchst du vergeblich. Das ist das Problem. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Vor dem Hintergrund, dass zu Studienbeginn der mittlere LDL-C-Wert bei 184 mg/dl lag, ist jetzt meine Frage, wie Sie die lipidsenkende Therapie im Placeboarm einschätzen, auch im Hinblick darauf, dass nur bei 20 Prozent eine hohe Dosis eingesetzt wurde. Bei 80 Prozent der Patienten gab es eine mittlere oder niedrige Statindosis und nur bei 13 Prozent der Patienten eine zusätzliche Gabe von Ezetimib. In der Stellungnahme haben Sie geschrieben, dass bei einem überwiegenden Anteil der Fälle das Ziel von 130 zu erreichen ist. Vor diesem Hintergrund möchte ich gerne die lipidsenkende Therapie beurteilt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer von den Klinikern möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Karl, ich glaube, das könntest am ehesten du beantworten.

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Die Senkung in der Placebogruppe ist ein typischer Effekt, der bei sehr vielen Studien auftritt, einfach weil die Patienten auf das, was sie tun, konzentriert sind. Damit ergibt sich häufig eine Senkung. Die Sache mit LDL 184: Das ist in der Tat ein LDL, das deutlich erhöht ist. Die Senkung ist unter den PCSK9 in 73 Prozent der Fälle, wenn ich das richtig im Kopf habe, geglückt. Ein Medikament, das LDL zu senken, ist für uns ein guter Erfolg in der Pädiatrie. Führen Sie sich vor Augen, dass in der Pädiatrie die Therapie vielfach nicht umgesetzt wird oder mangels Erfahrung nicht durchgeführt wird. Ich habe vor Jahren eine Studie in Diabetes Care gehabt. 26 Prozent der Diabetiker hatten eine nach den Leitlinien zu behandelnde Hyperlipidämie gehabt, aber gerade 0,4 Prozent sind wirklich therapiert

worden. Das heißt, wenn wir es schaffen, den Pädiatern ein Instrument in die Hand zu geben, das wie dieses Medikament sehr gut verträglich ist, dann wäre das von unserer Seite sehr zu begrüßen. Denn damit bekämen wir ein weiteres Instrument in die Hand, wie wir die zurzeit missliche Behandlungssituation verbessern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Frau Kunz, Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Vielleicht habe ich meine Frage nicht klar genug gestellt. Meine Frage zielte nicht auf den Evolocumab-Arm ab, sondern auf den Placeboarm. Dort hatten die Patienten zu Studienbeginn einen LDL-C-Wert im Mittel von 184. Das ist wirklich sehr hoch. Die Patienten haben dort zu 80 Prozent eine mittlere oder niedrige Statindosis erhalten. Nur 13 Prozent der Patienten haben zusätzlich Ezetimib erhalten. Meine Frage ist: Ist die lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn bei einem LDL-C-Wert von 184 als ausreichend einzuschätzen?

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Definitiv nicht. Das zeigt nur, wie die Situation der Patienten wirklich ist. Ich habe es schon gesagt: Wir haben eine völlig unzureichende Therapie unter Pädiatern. Ich denke, es zeigt wunderbar: Die Patienten sind nur mit einer mittleren Statindosis behandelt, weil Pädiater vielleicht Angst haben, eine höhere Statindosis zu geben. Es gibt die Angst davor, dass sie sich Nebenwirkungen einfangen. Es gibt auch zu wenige, die Ezetimib geben. Schauen Sie einmal – Frau Vogt kann das bestätigen –: Die allerwenigsten Mitgliedern der DGFF sind Pädiater. Das ist leider so. Es gibt keine gute pädiatrische Lipidologiegrundlage. Das muss man so sehen. Ich glaube, die Ergebnisse, die sich in der Placebogruppe zeigen, sind einfach nur die Realität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Frau Vogt, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Genau so ist es. Das ist der Alltag. Die Häufigkeit, dass Ezetimib verschrieben wird, ist bei Erwachsenen genauso. Ich denke, hier spiegelt die Studie einfach den Standard of Care wider. Ihre Frage zielte darauf ab: Wie machen wir es im Alltag? Man würde nicht an erster Stelle einen PCSK9-Inhibitor wählen, sondern man würde die Statin- und Ezetimib-Therapie optimieren. Ob man bei einem Kind die maximale Dosis von einem Statin nehmen würde, wie ich es bei einem Erwachsenen auf jeden Fall fordere? Das würde ich anders sehen. Man muss Kinder spezifischer und individueller betrachten. Das Ezetimib würde ich bei den Kindern genauso wie bei den Erwachsenen gerne deutlich häufiger sehen. Welchen Patienten, welchen Kindern würde man einen PCSK9-Inhibitor geben? Man würde natürlich auf die Dreifachkombination gehen, sofern das Statin vertragen wird; das kommt immer noch dazu. Kinder vertragen es in der Regel erfreulicherweise gut, zumindest die, die ich überblicke. Das ist somit kein Hinderungsgrund für die Entscheidung pro PCSK9-Inhibitor, sondern es spiegelt wirklich die Realität wider.

Vielleicht noch ein Aspekt in die Zukunft, was wir auch bei den Erwachsenen gesehen haben. Wenn wir eine weitere Therapieoption bekommen, die mehrere Schritte erfordert, dann verbessert das die Basistherapie mit Statin und Ezetimib, weil man mehr schaut. Das gilt nicht so sehr für die Spezialambulanz; wir machen das natürlich. Unser Ziel ist, mehr Pädiater an unsere Seite zu bekommen.

Vielleicht noch ein Aspekt, was die Pädiatrie betrifft. Ich halte es für eklatant wichtig, dass das über diesen Weg mehr in die Köpfe kommt. Die Pädiater sehen sehr selten die Folgeschäden der Hypercholesterinämie. Die sehen wir im Erwachsenenalter. Es ist der fehlende Leidensdruck; hohes LDL tut nicht weh. Der Herzinfarkt kommt mit 20, mit 25 oder mit 50, was immer noch sehr früh ist. Das sehen die Pädiater nicht mehr. Auch das muss man bei solchen Überlegungen im Kopf haben. Je mehr wir an der Hand haben, je mehr Möglichkeiten wir haben, je mehr wir nachdenken können, umso mehr kommt es in die Köpfe der Behandler.

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

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Frau Vogt hat völlig recht. Es ist auf der Therapeutenseite genauso wenig verankert wie auf der Patientenseite. Auf der Patientenseite ist es der fehlende Leidensdruck, auf der Therapeutenseite das fehlende Erlebnis des Erfolgs einer solchen Therapie. Es ist gar keine Frage, dass Lebensstiländerung und Statine an erster Stelle kommen. Aber wir werden damit sehr schnell enden. Das heißt, das, was wir damit erreichen, was wir damit an Effekten sehen, ist marginal. Solange durch die Therapie nicht ein besserer Effekt erkennbar wird, so lange werden wir die Therapie nicht auf die breite Masse anwenden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neu. – Ich habe ergänzend noch eine Wortmeldung von Herrn Professor Schwab. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Ich wollte ganz kurz noch eine Studie einführen. Es sind die Erfahrungen der pädiatrischen Amsterdamer Gruppe. Dort wurden die Patienten bis zum 39. Lebensjahr verfolgt, und zwar Eltern plus die Patienten. Da hat man gesehen: Statine werden gut eingesetzt. Die betroffenen Patienten werden auf das Niveau der nicht betroffenen Geschwisterkinder abgesenkt. Es sind 20 Jahre Erfahrung mit Statinen bei pädiatrischen Patienten. Was uns alle in dieser Arbeit von Frau Luirink im „New England Journal“ beeindruckt hat, ist, dass bis zum 39. Lebensjahr 40 Prozent der Eltern – nicht der behandelten Kinder – ein kardiovaskuläres Ereignis gehabt haben. Das ist wirklich kein Alter. 10 Prozent dieser Eltern sind bereits verstorben. Daran sieht man ganz klar: Wir müssen früher therapieren, und zwar suffizient therapieren, dann können wir Dekaden von lebenswertem Leben erhalten. Ich glaube, da muss man alle Möglichkeiten bekommen, die man haben kann, um diese Dekaden von Leben zu erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schwab. – Frau Stein vom pU, bitte.

Frau Stein (Amgen): Ich wollte kurz ergänzen. In der Studie HAUSER-RCT erhielten 80 Prozent der Patienten ein Statin in hoher oder moderater Intensität. Das basiert auf der ACC-AHA-Klassifikation der Statinintensität für Erwachsene. Das heißt, nur 20 Prozent bekamen es in niedriger Intensität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stein. – Frau Kunz, sind Ihre Fragen beantwortet, oder haben Sie weitere?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank, die Fragen sind beantwortet. – Frau Stein, 80 Prozent haben eine mittlere oder niedrige Dosis erhalten. Insgesamt haben nur 20 Prozent eine hohe Dosis erhalten. 60 Prozent, der größte Teil, hat eine mittlere Dosis erhalten. Das wollte ich konkretisieren. – Vielen Dank.

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

Frau Teupen: Ich habe das mit den Statindosen auch anders gelesen. – Ich hätte eine Frage zur grundsätzlichen Relevanz in dieser Patientenpopulation zum LDL-C-Wert. Es ist die Frage: Welche anderen patientenrelevanten Endpunkte hat man noch? Die Kinder und Jugendlichen haben keinen Krankheitsdruck.

Dann eine Frage zur Studiendauer an die Experten, 6 Monate, 12 Monate. Ab wann kann man eine relevante LDL-C-Wert-Senkung erwarten? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen, wer möchte?

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Darf ich nachfragen: Meinen Sie eine relevante Senkung oder die Relevanz der Senkung?

Frau Teupen: Einmal grundsätzlich die Relevanz des Endpunktes, darauf bezogen: Ist es ein patientenrelevanter Endpunkt, oder welche anderen gibt es noch? Dann die Frage, ob eine Studiendauer von 12 Monaten oder 6 Monaten ausreicht. Was sieht man in der Versorgung? Wie schnell ist mit einer relevanten Änderung oder Senkung des LDL-C-Wertes zu rechnen? – Ist es klar geworden?

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Ja. – Im Kindesalter mit Endpunkten zu diskutieren, ist schwierig. Dann können sie ihrem Enkel das Ende der Studie anvertrauen. Es gibt eine Studie, jetzt publiziert im „New England Journal“, auf Pediatrics. Dort wurden Kinder untersucht und 27 Jahre später, im Erwachsenenalter, noch einmal. Die Dyslipidämie im Kindesalter hatte einen unabhängigen Einfluss auf die Intima- und Mediadicke im Erwachsenenalter. Das zeigt, dass man versuchen sollte, im Kindesalter definitiv die Cholesterinwerte zu senken. Das zeigt sich im Extremfall daran, dass Sie Kinder mit einer homozygoten Hypercholesterinämie haben, die mit dreieinhalb oder fünfeinhalb einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt haben. Wenn die LDL-Werte hoch genug sind, können Kinder auch versterben. Wir Ärzte versuchen letztendlich, das LDL zu senken, weil wir wissen: Hohe Werte können selbst im Kindesalter schon zu kardiovaskulären Ereignissen führen. Es ist selten der Fall, dass bei einem Fünfjährigen ein Myokardinfarkt passiert. Aber kasuistisch ist das vier- oder fünfmal beschrieben. Es kommt vor. Das zeigt Ihnen, dass das eine absolute klinische Relevanz hat.

Zur zweiten Frage, 6 oder 12 Monate. Es ist einfach so, dass man im Kindesalter kaum längere Studien machen kann. Es ist für die Kinder belastend, es ist für die Eltern belastend. Das ist ein Aspekt, warum ein halbes Jahr eine ausreichende Länge ist. Das ist durch Leitlinien von der EMA so bestätigt worden. Die empfehlen 12 Wochen für Therapie mit einem bekannten Wirkmechanismus. Das ist in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Vogt von der DGFF.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Genau das Gleiche, was Herr Schwab gerade gesagt hat, wollte ich auch sagen. Es geht sehr schnell, dass wir Effekte auf das LDL sehen können. Wir brauchen mitnichten ein Jahr oder gar länger. In zwei, drei Monaten können wir das dokumentieren. Insofern reicht es völlig aus, wenn die Studie 12 Monate dauert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Vogt. – Frau Teupen, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich wollte noch etwas zu den Begleittherapien sagen. Aber wo wir gerade bei dem Thema Studiendauer sind: Es geht nicht ausschließlich um die Beobachtung des LDL-C. Wir schauen auch Nebenwirkungen an. Vor diesem Hintergrund ist mir nicht wirklich ersichtlich, warum wir gerade bei Kindern sagen: Wir akzeptieren eine kürzere Studiendauer, obwohl wir ethisch viel sicherere Daten haben, wenn wir die Kinder in klinischen Studien länger beobachten. – Das nur dazu.

Ich wollte ganz kurz auf die Situation der Studie HAUSER-RCT zurückkommen. Es wurde sehr klar herausgearbeitet, was anders hätte gemacht werden müssen. Wir haben in der HAUSER-RCT Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die auf einer noch nicht maximalen Statindosis sind. Es gibt unterschiedliche Definitionen, aber 80 Prozent sind auf einer niedrigeren oder mittleren Dosis. Wir haben keine Informationen über die Gründe, warum diese Dosis vor Studienbeginn nicht weiter gesteigert werden konnte. Die Zulassung ist so, dass sie auf der maximal tolerierbaren Dosis aufsetzt. – Das ist das eine, was vorher passiert ist.

Das andere ist das, was im Studienverlauf passiert ist. Es gab überhaupt keine Anpassung der Therapie, auch keine Möglichkeit dazu. Bei keinem einzigen Patienten oder bei keiner einzigen Patientin wurde die Therapie in irgendeiner Art und Weise angepasst. Wenn ich die Kliniker richtig verstanden habe, ist das eine Situation, die man bei Patientinnen und Patienten, die einen so hohen LDL-C-Wert haben, ändern möchte. Sie hatten im Median 184. Das heißt, die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten einen Wert, der bei 184 oder höher lag. Der Maximalwert war über 300. Verstehe ich das richtig, dass man da auf jeden Fall überlegen würde, welche therapeutischen Möglichkeiten man ausschöpft, insbesondere vor dem Hintergrund, dass lediglich 13 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Ezetimib bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Professor Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Ich habe einen ganz kurzen Kommentar zur Studiendauer. Frau Nink, ich verstehe das Bedürfnis nach einer längeren Studiendauer. Das hätten die Pädiater auch. Aber es ist ganz einfach bar der pädiatrischen Realität. Sie bekommen keine ausreichende Teilnahme für eine längere Studiendauer. Das ist so in der Kinderheilkunde. Das muss man als gegeben hinnehmen. Das betrifft nicht nur diese Substanz, sondern alle anderen auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal zur Dosierung. Wenn 80 Prozent der Patientinnen und Patienten einen Wert über 184 haben, im Maximum 300, stellt sich in der Tat die Frage, die schon die Eingangsfrage war: Was ist bei diesen pädiatrischen Patienten die maximal tolerierbare Auftitrierung einer Statintherapie? Darum hat sich die Frage von Frau Kunz schon gedreht. Ist das einigermaßen als praxisrelevant anzusehen? Wenn ja, warum, wenn nein, wieso nicht? Ich habe das Gefühl, wir drehen uns ein bisschen im Kreis.

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Darf ich darauf antworten?

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

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Dass wir die nicht maximale Dosis, die man sich überlegen kann, bei Kindern sehen, liegt einfach daran, dass die Eltern sagen: Das machen wir nicht mit; wir wollen nicht, dass unser Kind die maximale Dosis bekommt. Das ist das, was wir im Alltag sehen. Eltern sind bei Dosiserhöhungen ausgesprochen skeptisch. Das ist die Verantwortung der Eltern gegenüber ihren Kindern. Das ist etwas völlig anderes als im Erwachsenenalter. Dort sagt der Doktor: Jetzt nimmst du die doppelte Dosis. Dann macht der das, und das ist kein Problem. In der Pädiatrie ist das sehr wohl ein Problem, weil der Weg über die Eltern geht.

Eine Anpassung der Therapie während der Studie – ich bin kein Experte – ist, glaube ich, studentisch schwierig. Wenn man eine Anpassung machen würde, die vielleicht nicht ganz compliant ist, dann hat man innerhalb der Studie Probleme, zu sagen: Was kommt woher? Aber vielleicht bin ich hier nicht der Experte. Andere werden sicherlich ausgewiesener sein, als ich es bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Frau Tabbert-Zitzler vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Tabbert-Zitzler (Amgen): Ich möchte ein paar Punkte kurz ergänzen. Der eine ist, dass wir per Zulassung nicht unbedingt von der maximal zugelassenen Dosierung sprechen müssen, auch nicht bei den Erwachsenen. Es geht um Verträglichkeit, um das individuell verträgliche Statin und die Hintergrundtherapie, die laut Verordnungseinschränkung notwendig ist. Wir haben gehört, dass bei Kindern wesentlich konservativer vorgegangen wird. Das wird nicht nur hier diskutiert, sondern auch in den Leitlinien so vorgegeben. Den Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurde individuell vom betreuenden Arzt die maximal tolerierte Statindosis und übrigens auch Ezetimib vorgegeben. Das heißt, es war vor Studienbeginn notwendig, schon vor dem Screening, dass dieser Wert erreicht war. Das musste vier Wochen entsprechend durchgeführt werden.

Das heißt, dass natürlich – das ist der letzte Punkt – im Rahmen der Studie, wenn die klinische Notwendigkeit gesehen wurde, der Arzt die Möglichkeit hatte, es anzupassen. Sie haben selbst gesagt, dass das nicht der Fall war. Die Ärzte haben, weil sie in der Pädiatrie konservativ therapieren, wie es von Professor Schwab vorhin gesagt wurde, diese Eskalation nicht als notwendig gesehen. Aber es wäre studentisch möglich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch einmal Frau Nink.

Frau Nink: Vielen Dank. – Welche Frage interessiert uns hier? Uns interessiert die Frage: Wie wäre es in einer Welt, in der es Evolocumab nicht geben würde? Was würde man mit den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm machen? In einer klinischen Studie geht es nicht nur darum, den Vergleich gegenüber Placebo anzuschauen, wie Sie es formuliert haben. Wir wollen den Zusatznutzen gegenüber dem, was es bisher an therapeutischem Standard gibt,

sehen. Ich kann schon nachvollziehen, dass Sie sagen: Man wird nicht alle Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern dahin bringen, dass man die Dosis erhöht. Aber es war in der Studie nicht erlaubt, dass etwas angepasst wird. Die Frage ist: Was würden Sie mit den Kindern in einer Welt machen, in der es kein Evolocumab gibt, die mit diesen hohen Werten in Ihre Praxis kommen? Würden Sie bei denen nichts unternehmen oder zumindest den Eltern anraten, etwas zu unternehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Vogt und Herr Schwab haben sich gemeldet, und Herr Neu hat ganz empört den Kopf geschüttelt. Ladys first: Frau Vogt beginnt.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Sie sagen genau das, nur andersherum formuliert, wie es Professor Schwab vorhin dargestellt hat. Wie es in dem Kontrollarm gelaufen ist, so ist die Realität. Es passiert eben nicht, dass man es schafft, die Eltern dahin zu bringen, dass die Kinder mehr Medikament nehmen. Das ist die Realität seit vielen Jahren.

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

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Wenn es zu hoch wird, müssen wir diese Patienten in eine Lipoprotein-Apherese bringen. Das ist für den Patienten schlichtweg ausgesprochen anstrengend. Eine Lipoprotein-Apherese dauert häufig vier, fünf Stunden. Da fällt für die Kinder die Schule flach. Das andere Problem ist, dass die Krankenkassen weitaus mehr zu bezahlen haben als für ein Medikament. Das sind praktische Probleme, in die wir dann kommen, wenn wir die LDL-Werte nicht suffizient herunterbekommen, wenn wir Statine und Ezetimib bei den Patienten als nicht verträglich erfahren oder die Absenkung nicht ausreichend hoch ist. Diese Alternative bleibt. Sie ist effektiv, aber belastend. Das wäre unsere pädiatrische Antwort auf bleibend hohe Werte von 300 oder so etwas.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Warum ich so energisch den Kopf geschüttelt habe, Frau Nink: Die Welt ohne Evolocumab ist genau die Welt, die ich seit 30 Jahren erlebe, das heißt eine therapeutisch erfolglose Welt, eine Welt, die in die Lipoprotein-Apherese oder in die Folgeerkrankungen mündet, und das schon sehr früh. Genau das ist die Situation heute. Die Frage: „Was würden Sie ohne tun?“, ist genau die Frage: Was haben Sie bisher gemacht? Erfolglos therapiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink hat, glaube ich, ein Stück weit hinterfragen wollen. Sie stellen auf die Rolle der Eltern ab, was Medikation angeht. Wir sprechen nicht von einer maximal zugelassenen, sondern von einer maximal tolerierbaren Therapie, worunter ich eine solche verstehe, die nicht mit tiefgreifenden Nebenwirkungen für den Patienten verbunden ist. Sie sagten eingangs: Die Eltern überwachen nicht, ob die Kinder das Medikament nehmen, egal ob die Eltern abends nicht daheim sind oder die Kinder nicht. Jetzt höre ich: Die Eltern verhindern auch noch, dass die Kinder die möglicherweise noch tolerierbare, aber von ihnen aus welchen Gründen auch immer nicht gewollte Dosierung bekommen. Das ist das, was Frau Nink adressieren möchte. Für eine Studie wäre es einigermaßen hübsch, wenn man zumindest theoretisch darstellen könnte: Was wäre der Effektunterschied, wenn man jenseits der Befindlichkeit der Eltern oder was auch immer bis an die Grenze der maximal tolerierbaren Dosis gegangen wäre? Wir sind bei einem Wert von 184 ein ganzes Stück von der Apherese entfernt. Herr Müller-Wieland, wir haben uns hundertmal über die Apherese unterhalten. Es wäre absurd, wenn man bei 160 oder 180 sagen würde: Das Kind wird einmal in der Woche zur Apherese geschickt. Wenn ein Kind 300 oder 350 hat und die Eltern bockig wären – ich formuliere bewusst so –, dann würde ich den Eltern sagen: Liebe Eltern, entweder seid ihr mit einer Dosiserhöhung einverstanden, damit wir die Werte senken können, die Alternative wäre eine Apherese, einmal in der Woche die Schule versäumen. Deshalb fällt mir das ein bisschen schwer. Natürlich ist es eine schwierige Therapiesituation. Natürlich haben wir als zusätzliches Glied die Eltern dazwischen. Natürlich haben wir den fehlenden Leidensdruck. Frau Nink adressiert – das ist die Hauptkritik –: Kann man das nicht in irgendeiner Form

ein Stück weit befördern, oder ist man zu Erfolglosigkeit, die Sie, Herr Neu, so drastisch beschreiben, verdammt, weil die Leute unvernünftig sind? Dann ist in der Studie die Behandlungsrealität abgebildet, aber nicht das Studienprotokoll. Denn da steht nicht, was die Eltern wollen, sondern da ist von einer maximal tolerierbaren Dosierung die Rede. – Frau Nink, ich habe versucht, das auf den Punkt zu bringen. – Dazu hat sich Frau Vogt gemeldet.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Ich denke, ich kann für alle sprechen, dass wir selbstverständlich versuchen, sowohl die Kinder und Jugendlichen wie die Eltern auf die Seite der optimalen Therapie zu bringen. Jetzt geht es um eine zusätzliche Möglichkeit, die wir an die Hand bekommen, weil wir mit einem noch viel breiteren Spektrum bei Kindern umgehen müssen als bei Erwachsenen. Auch da ist es nicht einfach, wie Sie aus den vielen Anhörungen wissen, in denen wir diskutiert haben. Die Studie zeigt klar den positiven Effekt auch bei Kindern. Wir hätten es nicht anders erwartet. Wir freuen uns immer, wenn es eine Kinderstudie gibt, die eine gute Länge hat. Mit dem Evolocumab haben wir ein massiv verbessertes Armamentarium. Vielleicht sagt der eine oder andere Elternteil: Okay, die doppelte Dosis Statin, damit das Kind keinen Pen braucht. Das mag es alles geben. Aber je mehr wir an der Hand haben, umso individueller können wir mit den Eltern und den Kindern diskutieren, um sie dahin zu bringen. Denn wir wissen, je niedriger das LDL ist, umso besser ist das für den langfristigen Verlauf der Menschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Schwab.

Herr Prof. Dr. Schwab (DGKJ): Wenn wir sagen: Es ist schwierig, diese Patienten vernünftig zu therapieren, dann ist das in der Allgemeinheit richtig. Wenn wir in die Zentren schauen, wenn die Patienten zu mir kommen, dann bekomme ich es in den meisten Fällen hin, dass sie das Vertrauen haben und wir den Wert unter einen bestimmten Level senken können. Es ist immer die Sichtweise: Wie ist es im ganzen Gebiet, wie ist es in einem Zentrum? Es ist nicht die Allgemeinheit, die schlecht eingestellt ist. Nur bei wenigen Patienten, die uns aufsuchen, bekommen wir es nicht hin, dass sie mit Statinen und mit Ezetimib behandelbar sind. Trotzdem gibt es aus unserer Sicht – Andreas, sag mir, wenn du nicht dieser Meinung bist – eine Therapielücke, wo wir mit den bisherigen Methoden nicht hingekommen sind und wo wir sagen: Jetzt ist es schön, wenn wir ein neues Instrument haben, womit wir mit wenig Nebenwirkungen – das ist eben auch angesprochen worden – behandeln können. Das ist das, was uns bei diesem sicherlich nicht überwiegenden Teil, sondern bei den durchaus wenigen Patienten interessiert. Das ist für uns der Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Herr Neu, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Ich wollte nur zustimmen.

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

Frau Stein (Amgen): Ich wollte kurz zwei Ergänzungen zur Anmerkung von Frau Nink aus studienmethodischer Sicht machen. Im Studienprotokoll war durchaus festgehalten, dass die LLT bei klinischer Notwendigkeit angepasst werden konnte. Bei keinem der Patienten hat das stattgefunden. Die klinische Notwendigkeit wurde vom Prüfarzt während der Studie nicht gesehen.

Dann wollte ich ergänzen zur Forderung nach einer im Studienverlauf dynamisch anpassbaren lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Das wäre im Rahmen eines RCT mit erheblichen methodischen Einschränkungen verbunden und könnte zu einer verminderten internen Validität und Aussagekraft des RCT führen. Daher ist es aus unserer Sicht im Rahmen einer klinischen Studie nicht sinnvoll und würde auch nicht der zVT entsprechen. Hier könnte es zu einer Verzerrung des wahren Effektes kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Verlauf des LDL-C-Wertes im Placeboarm. Es gibt die Statistik in der Nutzenbewertung über die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes. Man sieht im Placeboarm, dass wenig passiert. Gibt es auch separate Auswertungen, die die Veränderung des LDL-C-Wertes in Abhängigkeit von der Statindosis bzw. von der Art der lipidsenkenden Therapie darstellen, also ob es eine Monotherapie mit Statin oder eine Kombinationstherapie mit Ezetimib war oder ob es ein hohes, mittleres oder niedrig dosiertes Statin war? Gibt es dazu Auswertungen, könnten Sie diese nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Stein, bitte.

Frau Stein (Amgen): Im Rahmen der Subgruppenanalysen, die im Dossier vorgegeben waren, haben wir auch den Einfluss der lipidsenkenden Hintergrundtherapie bzw. der Statinintensität, also hoch, moderat oder niedrig, auf die LDL-C-Senkung untersucht und alle weiteren Endpunkte. Hier gab es im Rahmen der Subgruppenanalysen keine signifikanten Interaktions-p-Werte. Wir würden nicht von einem Einfluss der lipidsenkenden Hintergrundtherapie bzw. der Statinintensität auf die LDL-C-Senkung ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stein. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Sind diese Daten im Dossier zu finden? Sind sie aufbereitet? Oder besteht die Möglichkeit, dass Sie sie einreichen, damit man die Werte hat? Ich habe sie nicht gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stein.

Frau Stein (Amgen): Die Subgruppenanalysen liegen im Dossier im Modul 4 vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir so zur Kenntnis. – Frau Kunz, eine weitere Nachfrage?

(Frau Dr. Kunz: Nein, vielen Dank!)

Frau Teupen.

Frau Teupen: Das wäre exakt meine Frage gewesen. Das heißt im Prinzip, dass die Hintergrundtherapie keinen Einfluss auf die LDL-C-Senkung hatte, wenn ich das richtig verstanden habe.

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

(Frau Teupen: Vielen Dank!)

Frau Nink.

Frau Nink: Ich möchte auf die Therapieanpassung zurückkommen. Es ist eine placebokontrollierte Studie gewesen. Es gab keine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sondern Add-on Placebo. Ich kann alle Dinge, die vorgebracht wurden, sehr gut nachvollziehen, dass es bei diesen Patientinnen und Patienten, bei den Kindern schwierig ist. Tatsächlich ist es so, dass es überhaupt nicht vorgesehen war, eine Anpassung zu machen, obwohl die Patientinnen und Patienten die hohen Ausgangswerte hatten. Das ist das Grunddilemma in dieser Studie. Das wollte ich abschließend dazu sagen. Dass das nicht einfach ist, ist schon klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Dazu grundsätzlich Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielen Dank, Frau Nink. Ich kann das Dilemma durchaus nachvollziehen. Den Medical Need, den Handlungsdruck, haben die Pädiater aus der Klinik eindrucksvoll dargestellt. Hypercholesterinämie ist im Übrigen nicht nur die häufigste genetischen Erkrankung, sondern auch die bestverstandene genetische Erkrankung. LDL-Cholesterin ist ohne Frage der kausale Risikofaktor für die kardiovaskulären Komplikationen, die nicht nur

im Kindesalter auftreten können. Regelmäßiger sind das die Patienten, die wir sehen, in der Erwachsenenmedizin mit einem Herzinfarkt ohne weitere Risikofaktoren im Alter von 30 Jahren. Die Kohorte in Holland, die momentan die größte ist, hat gezeigt, dass die Kinder, die adäquat behandelt worden sind, eine deutlich niedrigere Rate an kardiovaskulärer Komplikationen hatten.

Zu dem Punkt, wie man das umsetzt, Frau Nink. Alle Pädiater hier im Raum haben gesagt, das Bemühen geht dahin, das LDL-Cholesterin so gut wie möglich zu senken. Jede Kollegin und jeder Kollege würde versuchen, mit den Eltern ein Statin zu geben und so weit auszureizen, dass das LDL-Cholesterin heruntergeht. Dann kommt das Ezetimib. Wenn ich einen weiteren Medical Need für die LDL-Cholesterin-Senkung habe, nämlich mindestens < 130 zu erreichen – ich gehe noch nicht einmal auf das Ziel von 110, das Herr Schwab initial erwähnte –, dann besteht jetzt grundsätzlich die glückliche Situation, zusätzlich den Antikörper zu geben, und man muss nicht in die kritische Situation gehen: Wann und wie rechtfertige ich für diese doch recht jungen Patienten eine LDL-Apherese? Aus dieser Schleife kommen wir nicht heraus. Das ist die grundsätzlich andere Sichtweise der Medizin. Der Medical Need ist da. Ich kann den Wunsch nachvollziehen, zu sagen: Hätte man doch alles eskaliert. Das ist unzweifelhaft. Aber keiner hier würde sagen: Wir geben statt Statin oder statt Ezetimib einen Antikörper, weil es so einfach ist. Vielmehr ist es eine klare Eskalation. Das Ziel ist wirklich, die kardiovaskulären Komplikationen zu vermeiden und die LDL-Apherese seltener zu machen. Natürlich tut man sich schwer mit der LDL-Apherese, wie Herr Hecken sagte. Aber ein LDL-Cholesterin über 190 ist ein extrem hoher Risikofaktor, und da haben wir jetzt noch Möglichkeiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist klar, die Apherese ist kein Spaß. Wir haben häufig genug über die Apherese bei Erwachsenen gesprochen. Ich sehe die übliche Therapieeskalation nicht final darin, eine Apherese zu machen. Der Punkt ist: Bevor ich mit einem Antikörper komme, habe ich vorher alles Menschenmögliche einschließlich psychotherapeutischer Maßnahmen auf die Eltern und erzieherischer Maßnahmen auf die Kinder und Jugendlichen ausgeschöpft? Das ist der Punkt, wo man sagen kann: Was ist maximal tolerierbar auch im Sinne von „Was kriege ich überhaupt herein, was akzeptieren die Patienten?“? Es geht nicht nur darum, was medizinisch tolerierbar ist, sondern auch darum: Was ist objektiv möglich? Das ist einfach der Punkt. Das ist die Grauzone, wo wir alle mit der Versorgungsrealität hadern. Sie leiden unter der Versorgungsrealität. Das ist die Situation.

Jetzt habe ich keine Wortmeldung mehr. Dann erhält Frau Friederich das Schlusswort. Bitte schön.

Frau Friederich (Amgen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die wichtigen Fragen und die klärende Diskussion! Aus unserer Sicht und nach den Rückmeldungen hier ist die Studie HAUSER-RCT für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Evolocumab ermöglicht in dieser vulnerablen Patientenpopulation die größtmögliche frühzeitige und konsequente Reduktion des Risikoparameters LDL-C und das Lebenszeitrisko für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen zu senken. Aus unserer Sicht sollte daher der Zusatznutzen für Patienten mit heterozygoter FH, die noch nicht alle medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft haben, als gering eingestuft werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank auch an die Kliniker! Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben und sich an der Diskussion beteiligt haben! Wir werden das zu wägen haben.

Damit beende ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 13:11 Uhr