

Schriftliche Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse

Stellungnahme zu Evolocumab/Repatha®

Datum: 9. März 2016

Stellungnahme von

Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

Arzt für Laboratoriumsmedizin

o. Professor für Medizinische und Chemische Labordiagnostik

Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik

Medizinische Universität Graz und

Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie, Rheumatologie, Endokrinologie und Diabetologie), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

Telefon +49 (0)621 383-5172

Telefax +49 (0)621 383-380

E-Mail: winfried.maerz@medma.uni-heidelberg.de

winfried.maerz@synlab.com

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

Stellvertretender Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Facharzt für Innere Medizin - Kardiologie, Internistische Intensivmedizin

Lehrstuhl für Innere Medizin / Kardiologie

Klinikdirektor

Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin

Universitätsklinikum Aachen

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen

Pauwelsstraße 30

52074 Aachen

Telefon +49 (0)241 80-89300

Telefax +49 (0)241 80-82545

E-Mail nmarx@ukaachen.de

Univ.-Prof. Dr. Ralf Kinscherf

Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Fachanatom

Lehrstuhl Anatomie und Zellbiologie

Stellv. geschäftsführender Institutsdirektor

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Philipps-Universität Marburg

Robert-Koch-Straße 8
35032 Marburg
Telefon +49 (0)6421 286-6245
Telefax +49 (0)6421 286-8983
E-Mail kinscher@staff.uni-marburg.de

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Koenig
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München
Technische Universität München
Lazarettstraße 36
80636 München
Telefon +49 (0)89 1218-3235
Telefax +49 (0)89 1218-2023
E-Mail koenig@dhm.mhn.de

Univ.-Prof. Dr. Stefan Lorkowski
Schatzmeister und Vorstandsmitglied
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.
Lehrstuhl für Biochemie und Physiologie der Ernährung und
Kompetenzcluster für Ernährung und kardiovaskuläre Gesundheit (nutriCARD)
Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburger Straße 25
07743 Jena
Telefon +49 (0)3641 9-49710
Telefax +49 (0)3641 9-49712
E-Mail stefan.lorkowski@uni-jena.de

für die

**Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerose-
forschung e.V.**

Geschäftsstelle: Institut für Molekulare
Zellbiologie, Universitätsklinikum Jena, Hans-
Knöll-Straße 2, 07745 Jena
Telefon +49(0)3641 9-39563
Telefax +49(0)3641 9-395602
E-Mail info@dgaf.de



Am 9. Februar 2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) um Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse für den monoklonalen Antikörper Evolocumab eingeleitet.

Wir nehmen im Namen der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. zu den tragenden Gründen des Beschlusses Stellung.

Der gemeinsame Bundesausschuss ist „nach Auswertung des zu Evolocumab vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] zu dem Ergebnis gelangt, dass ein therapeutischer Zusatznutzen von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund ungeeigneter Studiendaten nicht belegt“ sei. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten stünden aus. Dies rechtfertige die Schlussfolgerung, dass Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen verfüge.

Wir widersprechen dieser Schlussfolgerung vorsorglich und verweisen diesbezüglich auf unsere Stellungnahme zur Nutzenbewertung Evolocumab nach § 35a SGB V vom 5. Januar 2016 [1]. Mit seiner Einschätzung folgt der gemeinsame Bundesausschuss der Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. Dezember 2015 [2]. Letztere blendet die jetzt vorliegende, breite wissenschaftliche Dokumentation zu Evolocumab aus [1]. Wie dargelegt steht die als Begründung hierfür vorgebrachte zu geringe Dauer der Studien mit Evolocumab im Widerspruch zu aktuellen Empfehlungen der Europäischen Zulassungsbehörde EMA [1].

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für Evolocumab ist insofern ohne Bezug zur aktuellen klinischen Realität, als die Anwendung von Fibraten und Austauschharzen kaum mehr erfolgt und deren klinischer Nutzen unter Fachleuten uneinheitlich beurteilt wird [1]. Langzeitdaten zum Effekt von Evolocumab auf kardiovaskuläre Endpunkte liegen bereits vor und sind nach unserer Auffassung auch zu würdigen [3]. Selbst LDL-Cholesterin ist ein anhand aller vorstellbaren Kriterien validiertes Surrogat für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und damit bereits ein patientenrelevanter Endpunkt [1].

Es trifft auch nicht generell zu, dass „das angestrebte Behandlungsziel mit anderen Lipidsenkern (als Evolocumab) ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen“ sei. Denn in der klinischen Wirklichkeit wird sich auch nach Ausschöpfung aller konventionellen, diätetischen und pharmakologischen Möglichkeiten bei Patienten mit schweren Fettstoffwechselstörungen die Konzentration des LDL-Cholesterins nicht ausreichend senken lassen. Es ist andererseits offenkundig, dass die Wirksamkeit von Antikörpern gegen PCSK9 allen etablierten Behandlungsmöglichkeiten überlegen ist. Dies wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss implizit und zu Recht auch wahrgenommen, indem Patienten mit allerhöchstem Risiko vom Versorgungsausschluss ausgenommen werden sollen.

Mit diesen Ausnahmen folgt der Gemeinsame Bundesausschuss grundsätzlich der in unserer Stellungnahme vom 5. Januar 2016 empfohlenen Einschränkung der Verordnung von Evolocumab auf Patientenpopulationen mit allerhöchsten kardiovaskulärem Risiko. Wir begrüßen dies ausdrücklich, weisen allerdings noch einmal nachdrücklich darauf hin, dass diese Einschränkung aus medizinischer und wissenschaftlicher Sicht nur vorläufig sein kann, bis die Endpunktstudie FOURIER die für eine abschließende Einschätzung notwendigen Daten geliefert hat. Dies gilt insbesondere für die Frage, ob für eine Behandlung mit Evolocumab wirklich nur Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie infrage kommen, wenn bereits eine progrediente vaskuläre Erkrankung vorliegt.

Änderungsvorschläge:

Im Einklang mit unserer Stellungnahme vom 5. Januar 2016 schlagen wir nachstehend beschriebene und begründete Anpassungen der Ausnahmeregelung vor [1].

Der Verordnungsausschluss gilt nicht für Patienten,

mit familiärer, homozygoter *und schwerer familiärer, heterozygoter^a* Hypercholesterinämie, ~~bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, bei denen trotz einer dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann,^b~~

oder

- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ~~bei therapieresistenten Verläufen^c, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten^d dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.^e~~ Es kommen nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV) infrage.

Das Arzneimittel darf *erstmalig^g* nur durch *Fachärzte für Innere Medizin^f*, Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen, *Neurologen, Angiologen^f* oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden.

Begründungen:

a) Zusatz „*und schwerer familiärer, heterozygoter^a*“ Hypercholesterinämie. Der klinische Verlauf der familiären Hypercholesterinämie ist variabel. Neben der „Gendosis“ (homozygot *versus* heterozygot) wird er durch endogen-konstitutionelle und exogen-nutritive Faktoren moduliert. Damit können auch bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie schwerste, mit konventionellen Maßnahmen nicht beherrschbare Hypercholesterinämien auftreten. Nicht selten erreicht das LDL-Cholesterin bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie vor Behandlung Konzentrationen, wie sie bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie gefunden werden. Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie führt im Durchschnitt zu einer um 20 Jahre früheren Manifestation der koronaren Herzkrankheit [4].

Diesen Umständen kann durch individuelle Festlegung eines anzustrebenden LDL-Cholesterins und der dafür notwendigen therapeutischen Absenkung hinreichend Rechnung getragen werden. Der qualifizierte Therapeut ist aufgrund der Würdigung aller klinischen Umstände, insbesondere der Konzentration des LDL-Cholesterins unter maximal verträglicher, konventioneller Therapie und dessen Differenz zum individuellen Zielwert, in der Lage, dieses erforderliche Maß der Absenkung zu definieren. In diesem Sinn sehen wir eine *schwere* heterozygote familiäre Hypercholesterinämie dann, wenn

das LDL-Cholesterin unter maximal verträglicher, konventioneller Therapie eine Konzentration von 160 mg/dl überschreitet.

Bei solchen Patienten kann aufgrund der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015 eine LDL-Apherese durchgeführt werden. Wir sehen aber die belastende LDL-Apherese als eine „ultima ratio“ in der Behandlung an, die erst nach Ausschöpfung aller (inklusive PCSK9-Hemmung) medikamentösen Maßnahmen in Erwägung gezogen werden soll. Zudem ist die Behandlung mit PCSK9-Hemmern zweifelsfrei wirtschaftlicher als die LDL-Apherese.

- b) Ersatz von „bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ durch „bei denen trotz einer maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann“.

Diese Formulierung schlagen wir vor, weil sie konsistent mit dem folgenden Spiegelsatz der Ausnahmeregelung ist. Wir schlagen auch an dieser Stelle eine obligate, detaillierte Dokumentation vor, um therapeutische Überlegungen und Dispositionen nachvollziehen zu können.

- c) Streichung von „therapierefraktären Verläufen“. Der Begriff ist zu unbestimmt, als dass er in der Praxis wesentlich zur Präzisierung der Ausnahmereglung beitragen könnte. Insbesondere bleibt in der vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgeschlagenen Formulierung unklar, ob sich „therapierefraktär“ auf das Versagen bisheriger Maßnahmen zu Senkung des LDL-Cholesterins oder auf den klinischen Verlauf einer koronaren Herzerkrankung (akute Koronarsynndrome in kurzen zeitlichen Abständen, ischämische Herzinsuffizienz), einer anderen vaskulären Erkrankung oder allfälliger weiterer Komorbiditäten bezieht.
- d) Streichung von: „über einen Zeitraum von 12 Monaten“. Das Dokumentationsanfordernis über einen Zeitraum von 12 Monaten wurde offensichtlich in Anlehnung an die „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Stand vom 16. Mai 2015 zur LDL-Apherese in den Entwurf aufgenommen [5].

Während bei klinisch stabilen Patienten ein Zeitraum von 12 Monaten zur Ausschöpfung der konventionellen Therapie grundsätzlich noch zu rechtfertigen ist, trifft das nicht zu, wenn die koronare Herzerkrankung voranschreitet und/oder relevante Komorbiditäten vorliegen, also bei genau denjenigen Patienten, für die eine Verschreibung von Evolocumab vorgesehen ist. In solchen Fällen sehen wir es als einen ärztlichen Kunstfehler an, den indizierten Beginn einer Therapie so lange hinaus zu zögern, bis weitere Hospitalisierungen, Koronareignisse oder auch der Koronartod eintreten. Auch wenn die Dokumentation über einen Zeitraum von 12 Monaten zurzeit Voraussetzung für den Beginn einer LDL-Apherese und diese Frist damit bereits im Regelungskanon des Gemeinsamen Bundesausschusses verankert ist, wird sie doch vielen in der Wirklichkeit auftretenden Situationen überhaupt nicht gerecht, schon gar nicht wenn es um die Behandlung von Patienten mit allerhöchstem Risiko und kritischen Verläufen geht. Hier läge also ein innerer Widerspruch in der Ausnahmeregelung insofern, als einerseits die

Behandlung auf Schwerstkranke beschränkt werden soll, bei diesen aber keine Dringlichkeit gesehen wird, mit der Behandlung auch schnellstmöglich zu beginnen.

Anstatt die realitätsferne Frist von 12 Monaten nunmehr in völlig anderem Kontext fortzuschreiben, regen wir daher an, sie in der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ (LDL-Apherese) ebenfalls den Bedürfnissen des klinischen Alltags anzupassen.

Wir schlagen auch ausdrücklich keine andere Frist vor, etwa drei oder sechs Monate, denn jede dieser Fristen kann im Einzelfall zu lange sein. Aus lipidologischer Sicht wäre eine Frist von drei Monaten ausreichend, denn der Erfolg einer einzelnen lipidsenkenden Maßnahme (Dosissteigerungen, Wechsel des Statins, Kombination mit anderen Lipidsenkern) lässt sich bereits nach vier Wochen beurteilen. Diese Frist kann aber aus klinischer, vor allem kardiologischer Sicht und *quoad vitam* bereits zu lang sein.

- e) Streichung von „und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht“. Wir empfehlen, den Hinweis auf die LDL-Apherese an dieser Stelle im Interesse der Konsistenz der Ausnahmeregelung zu streichen.

Die „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015 können LDL-Apheresen durchgeführt werden bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Diese Indikation fordert weder das Vorliegen einer gesicherten, progredienten vaskulären Erkrankung noch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Sie ist daher weniger spezifisch. Die Ausnahmeregelung würde durch den Hinweis auf die LDL-Apherese inkonsistent, der Kreis von Patienten würde zunächst unpräzise erweitert, um ihn im nächsten Satz („Es kommen...“) richtigerweise wieder einzugrenzen.

Denn die in der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ genannte Indikation für die LDL-Apherese ist deutlich breiter (auch wenn derzeit nur etwa 3.000 Patienten diese Therapie erhalten) als die von uns in unserer Stellungnahme vom 5. Januar 2016 vorgeschlagene Indikation für Antikörper gegen PCSK9.

- f) Ergänzung um „*Fachärzte für Innere Medizin*“. Wir gehen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss einig, dass die Verordnung von Evolocumab vorerst sinnvollerweise von Fachärzten mit einschlägiger Vorbildung vorgenommen werden sollte. Sowohl Indikationsstellung und Durchführung der Behandlung sind aber insgesamt unproblematisch, zumindest nicht anspruchsvoller als eine Insulinbehandlung. Die Behandlung mit Evolocumab ist sicher, komplexe Arzneimittelwechselwirkungen sind weder berichtet noch zu befürchten. Die Verordnung von Evolocumab wird daher auch Fachärzte für Innere Medizin nicht überfordern, zumal mit der Ausnahmeregelung die Indikation hinreichend präzisiert und diese von Fachärzten für Innere Medizin auch verstanden wird.

Ergänzung um „*Neurologen, Angiologen*“. Die im Vorschlag des Gemeinsamen Bundesausschusses völlig zu Recht genannten Gefäßerkrankungen „cerebrovaskuläre Manifestation“ und „pAVK“ werden von Neurologen und Angiologen behandelt. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum diese Berufsgruppen von einer Verordnung von Evolocumab ausgeschlossen werden sollen.

- g) Ergänzung von „*erstmalig*“. Jedwede Indikation für eine lipidsenkende Therapie gilt lebenslang. Nach Absetzen einer lipidsenkenden Pharmakotherapie kehren die Konzentrationen der Lipoproteine innert weniger Wochen wieder auf die Werte vor Therapiebeginn zurück. Aus diesem Grund ist sicherzustellen, dass eine Behandlung mit Evolocumab langfristig durchgeführt wird. Wir schlagen vor, überflüssige Belastungen für Patienten und der Ressourcen im Gesundheitswesen zu vermeiden, wie sie durch die regelmäßige Konsultation von Fachärzten dann entstehen, wenn lediglich eine Verschreibung ansteht. Die öffentlich geführte Diskussion um lange Wartezeiten bei Facharztterminen ist hinreichend bekannt, die Fortführung einer einmal begonnenen und gut vertragenen Behandlung mit Evolocumab kann ohne Gefahr für den Patienten vom Hausarzt übernommen werden.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF) 2016. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Evolocumab/Repatha®, 5. Januar 2016; http://www.dgaf.de/wp-content/uploads/2016/01/Schriftliche_Stellungnahme_Evolocumab_DGAF.pdf [Zugriff am 07.03.2016].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. Evolocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1146/2015-12-11_A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff am 07.03.2016].
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16):1500-9.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013 ; 34(45):3478-90.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf [Zugriff am 07.03.2016].