Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
– Nummer 35 (Lipidsenker)

Vom 19. Dezember 2024

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 2
1. Rechtsgrundlage ... 2
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2
3. Bürokratiekostenermittlung ... 5
4. Verfahrensablauf ... 5
5. Beschluss ... 7
6. Anhang ... 9
6.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V ... 9
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 10
B. Bewertungsverfahren ... 11
1. Bewertungsgrundlagen ... 11
2. Bewertungsentscheidung ... 11
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 15
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 16
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren ... 16
1.2 Mündliche Anhörung ... 16
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen ... 16
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 16
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung ... 17
3. Auswertung der Stellungnahmen ... 20
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ... 47
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation ... 56

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Der in § 92 Absatz 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Absatz 1, 72 Absatz 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Absatz 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Absatz 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischem oder therapeutischem Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Anlage III Nummer 35 sind Lipidsenker,

- ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
- ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis

von der Verordnung ausgeschlossen.

Diese Verordnungseinschränkung ist dadurch begründet, dass bei Hyperlipidämie, ausgenommen zur Sekundärprävention, Maßnahmen zu Änderung der Lebensweise (z. B. Gewichtsreduktion und entsprechende diätetische Maßnahmen) die erste Option in der Therapie sind.

Vor dem Hintergrund seiner laufenden Beratungen zu Fettstoffwechselstörungen hat sich der G-BA einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen methodisch adäquat erstellter Leitlinien zum Einsatz von Lipidsenkern bei hohem kardiovaskulärem Risiko verschafft. Hierbei hat sich gezeigt, dass in Leitlinien die Empfehlung ausgesprochen wird, bereits ab einem Risiko

von unter 20 % Ereignisrate/10 Jahre den Einsatz von Lipidsenkern in Erwägung zu ziehen.[1,2,3,4]

Der Unterausschuss Arzneimittel hat mit Beschluss vom 25. Juni 2024 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 35 eingeleitet. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, den Erkenntnissen aus der Anhörung und nach erneuten Beratungen im Unterausschuss haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Die Risikoschwelle wird auf 10 % Ereignisrate/10 Jahre abgesenkt.
- Familiäre Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie werden als Indikationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko unabhängig von einem mit einem Risikokalkulator erhobenen Risikowert aufgeführt.
- Die Ausnahmeregelung für familiäre Hypercholesterinämie wird in den Abschnitt zur Konkretisierung des hohen kardiovaskulären Risikos aufgenommen.
- Es wird eine Ergänzung dahingehend aufgenommen, dass ein hohes kardiovaskuläres Risiko bei einer Ereignisrate/10 Jahre < 10 % vorliegen kann, wenn bestimmte risikoverstärkende Erkrankungen vorliegen.
- In der Regelung werden den Spiegelstrichen die Kleinbuchstaben a) bis c) vorangestellt. Der zweite Spiegelstrich bzw. die Nummer b) wird über die voranstehenden Änderungen hinaus auch redaktionell angepasst.

Hierzu im Einzelnen:

<u>Risikoschwelle</u>

Der Argumentation von Teilen der Stellungnehmenden wird gefolgt und die Risikoschwelle in Anlage III Nummer 35 auf 10 % abgesenkt.

Im Einklang mit der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[3], der einzigen identifizierten europäischen Leitlinie, erfolgt eine Absenkung der Risikoschwelle in Anlage III Nummer 35 auf 10 %. Der Bezug auf die NICE-Leitlinie erfolgt vor dem Hintergrund, dass die Zielpopulation der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung im Gegensatz zu der der US-amerikanischen Leitlinien am ähnlichsten ist. Die Empfehlung des NICE[3] wird darüber hinaus durch die Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Metaanalyse Chou[5] unterstützt. Außerdem ist sie die aktuellste der identifizierten Leitlinien

1 Dyslipidemia Guideline Work Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. Version 4.0 [online]. 2020. Washington/DC (USA): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2020. [Zugriff: 23.05.2024]. (VA/DoD Clinical Practice Guidelines). URL: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/lipids/VADoDDyslipidemiaCPG5087212020.pdf

2 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019;73(24): e285-e350

3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [online]. Last updated: 24 May 2023. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 23.05.2024]. (NICE Guideline; Band 181). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-pdf-243786637

4 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140(11): e596-e646

5 Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed A, Fu R et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2022.

Mit dem Absenken der Risikoschwelle geht keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Statinen ab diesem Schwellenwert einher, sondern wird ermöglicht, dass nach einer ärztlichen Risikoabwägung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten Lipidsenker, auch über medizinisch begründete Einzelfälle hinaus, ab dieser Risikoschwelle verordnungsfähig sind.

Komorbiditäten

Es wird eine Ergänzung in Nummer 35 dahingehend vorgenommen, dass ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufgrund von Komorbiditäten auch unabhängig von einem mit einem Risikokalkulator erhobenen Risikowert bestehen kann. Dies ist bei Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie der Fall. Bei diesen Patientinnen und Patienten wird durch die Anpassung von Anlage III Nummer 35 der Einsatz von Lipidsenkern verordnungsfähig, wobei die verordnende Ärztin oder der verordnende Arzt den Beginn einer Therapie nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse zum kardiovaskulären Risiko abzuwägen hat.

Das Risiko für die sonstigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus sollte in die Gesamtbewertung des Risikos einbezogen werden. Eine chronische Nierenerkrankung geht regelhaft mit etablierten Risikofaktoren und in den Risikokalkulatoren berücksichtigten Risikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes mellitus einher, so dass für die betroffenen Patientinnen und Patienten bei Verwendung der gängigen Risikokalkulatoren in der Regel ein hohes kardiovaskuläres Risiko ermittelt wird.

Das kardiovaskuläre Risiko ist auch bei Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie hoch. Unbehandelt besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse teilweise auch schon im jüngeren Alter. Mit den gängigen Risikorechnern kann das kardiovaskuläre Risiko für diese Patientinnen und Patienten jedoch nicht sicher abgeschätzt werden[3], hier sind individuelle Abschätzungen erforderlich. Insofern wird für Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ein weiterer Ausnahmetatbestand in Nummer 35 aufgenommen.

Ein hohes kardiovaskuläres Risiko kann auch vorliegen, wenn eine Ereignisrate/10 Jahre unter 10 % mit den verfügbaren Risikokalkulatoren abgeschätzt wird, gleichzeitig aber risikoverstärkende Erkrankungen vorliegen, die durch die Risikokalkulatoren nicht bzw. nicht ausreichend berücksichtigt werden. Es wird den Empfehlungen der NICE-Leitlinie dahingehend gefolgt, dass Schizophrenie, bipolare Störung und Psychosen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko, HIV-Infektion und Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes oder systemische Entzündungserkrankungen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko als risikoverstärkende Erkrankungen benannt werden. Im Gegensatz zu Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie und familiärer Hypercholesterinämie gehen diese jedoch nicht per se mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einher, sondern sind durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt im Rahmen der Abschätzung des patientenindividuellen Risikos ergänzend im Sinne einer Risikoverstärkung zu berücksichtigen.

Der G-BA weicht von den Empfehlungen der NICE-Leitlinie insofern ab, als die Einnahme von Arzneimitteln, die Dyslipidämien verursachen können, nicht als risikoverstärkender Faktor aufgenommen wird. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass davon auszugehen ist, dass das Risiko durch die Berücksichtigung der Blutfettwerte von den in Deutschland gängigen Risikokalkulatoren ausreichend berücksichtigt ist.

Die Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und ein kürzlicher Rauchstopp werden ebenfalls nicht aufgenommen. Hier geht der G-BA davon aus, dass dies bei der Anwendung der Risikokalkulatoren adäquat durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt berücksichtigt wird und maskierte Risikofaktoren ggf. in die Berechnung einbezogen werden.

Sonstige Änderungen

Außerdem wird in der Ausnahmeregelung zur Verordnung von Lipidsenkern für Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis die weibliche Form ergänzt.

In der Regelung werden den Spiegelstrichen die Kleinbuchstaben a) bis c) vorangestellt. Der zweite Spiegelstrich bzw. die Nummer b) wird auch redaktionell überarbeitetet und die Konstellationen, bei denen ein hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt, als Aufzählung dargestellt. Die Änderungen dienen einer besseren Lesbarkeit der Regelung.

In medizinisch begründeten Einzelfällen kann die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt Lipidsenker auch weiterhin außerhalb der in Nummer 35 genannten Ausnahmetatbestände mit Begründung ausnahmsweise verordnen (§ 31 Absatz 1 Satz 4 SGB V, § 16 Absatz 5 Arzneimittel-Richtlinie).

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Aktualisierung der Anlage III beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 16. Mai 2024 und 17. Juni 2024 über Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 35 beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2024 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III abschließend beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 23. September 2024 durchgeführt.

Die eingegangenen Stellungnahmen sowie die in der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen wurden in verschiedenen Sitzungen des Unterausschusses und der AG Nutzenbewertung beraten.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	13.05.2024 17.06.2024	Beratung über die Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	25.06.2024	Beratung der Beschlussvorlage und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	06.08.2024	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen sowie Terminierung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	12.08.2024	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	23.09.2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	14.10.2024 18.11.2024	Beratung über Auswertung der Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	10.12.2024	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	19.12.2024	Beschlussfassung

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)

Vom 19. Dezember 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 28.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III Nummer 35 „Lipidsenker“ wird in der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte“ wie folgt geändert:

1. Dem ersten Spiegelstrich wird „a)“ vorangestellt und die Angabe „-“ gestrichen.
2. Der zweite Spiegelstrich wird wie folgt neu gefasst:

„b) ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko

aa) bei über 10 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren

bb) aufgrund von Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie

cc) aufgrund von familiärer Hypercholesterinämie

dd) bei unter 10 % Ereignisrate/10 Jahre bei Vorliegen folgender risikoverstärkender Erkrankungen

- Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes oder systemische Entzündungserkrankungen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko,
- HIV-Infektion oder
- Schizophrenie, bipolare Störungen und Psychosen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko“

3. Dem dritten Spiegelstrich wird „c)“ vorangestellt, die Angabe „-“ gestrichen und nach dem Wort „bei“ die Wörter „Patientinnen und“ eingefügt.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V

Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Glinkastraße 35
10117 Berlin

Postanschrift:
11055 Berlin

Tel. +49 30 18 441-4514

bearbeitet von:
Dr. Josephine Tautz

Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss, Strukturierte Behandlungsprogramme (DMP), Allgemeine medizinische Fragen in der GKV"

213@bmg.bund.de

www.bundesgesundheitsministerium.de

Ausschließlich per Fax: 030 - 275838105

Betreff: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 19. Dezember 2024

Bezug: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) - Nummer 35 (Lipidsenker)**
Geschäftszeichen: 60704#00014
Berlin, 23.01.2025
Seite 1 von 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 19. Dezember 2024 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

Hinweis zu unseren Datenschutzinformationen:
Informationen zur Verarbeitung personenbezogener Daten sind in der Datenschutzerklärung des BMG zu finden: www.bundesgesundheitsministerium.de „Stichwort: Datenschutz" (Bundesgesundheitsministerium Datenschutz). Sollten Sie keinen Internetzugang haben, kann die Information auf dem Postweg zugesandt werden.

6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 11. Februar 2025
BAnz AT 11.02.2025 B3
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)

Vom 19. Dezember 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 28.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III Nummer 35 „Lipidsenker" wird in der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte" wie folgt geändert:

1. Dem ersten Spiegelstrich wird „a)" vorangestellt und die Angabe „-" gestrichen.
2. Der zweite Spiegelstrich wird wie folgt neu gefasst:
   „b) ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko
   aa) bei über 10 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren
   bb) aufgrund von Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie
   cc) aufgrund von familiärer Hypercholesterinämie
   dd) bei unter 10 % Ereignisrate/10 Jahre bei Vorliegen folgender risikoverstärkender Erkrankungen
   – Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes oder systemische Entzündungserkrankungen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko,
   – HIV-Infektion oder
   – Schizophrenie, bipolare Störungen und Psychosen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko"
3. Dem dritten Spiegelstrich wird „c)" vorangestellt, die Angabe „-" gestrichen und nach dem Wort „bei" die Wörter „Patientinnen und" eingefügt.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der in § 92 Absatz 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Absatz 1, 72 Absatz 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Absatz 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Absatz 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischem oder therapeutischem Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

2. Bewertungsentscheidung

Nach Anlage III Nummer 35 sind Lipidsenker,

- ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
- ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis

von der Verordnung ausgeschlossen.

Diese Verordnungseinschränkung ist dadurch begründet, dass bei Hyperlipidämie, ausgenommen zur Sekundärprävention, Maßnahmen zu Änderung der Lebensweise (z. B. Gewichtsreduktion und entsprechende diätetische Maßnahmen) die erste Option in der Therapie sind.

Vor dem Hintergrund seiner laufenden Beratungen zu Fettstoffwechselstörungen hat sich der G-BA einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen methodisch adäquat erstellter Leitlinien zum Einsatz von Lipidsenkern bei hohem kardiovaskulärem Risiko verschafft. Hierbei hat sich gezeigt, dass in Leitlinien die Empfehlung ausgesprochen wird, bereits ab einem Risiko

von unter 20 % Ereignisrate/10 Jahre den Einsatz von Lipidsenkern in Erwägung zu ziehen.[6,7,8,9]

Der Unterausschuss Arzneimittel hat mit Beschluss vom 25. Juni 2024 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 35 eingeleitet. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, den Erkenntnissen aus der Anhörung und nach erneuten Beratungen im Unterausschuss haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Die Risikoschwelle wird auf 10 % Ereignisrate/10 Jahre abgesenkt.
- Familiäre Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie werden als Indikationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko unabhängig von einem mit einem Risikokalkulator erhobenen Risikowert aufgeführt.
- Die Ausnahmeregelung für familiäre Hypercholesterinämie wird in den Abschnitt zur Konkretisierung des hohen kardiovaskulären Risikos aufgenommen.
- Es wird eine Ergänzung dahingehend aufgenommen, dass ein hohes kardiovaskuläres Risiko bei einer Ereignisrate/10 Jahre < 10 % vorliegen kann, wenn bestimmte risikoverstärkende Erkrankungen vorliegen.
- In der Regelung werden den Spiegelstrichen die Kleinbuchstaben a) bis c) vorangestellt. Der zweite Spiegelstrich bzw. die Nummer b) wird über die voranstehenden Änderungen hinaus auch redaktionell angepasst.

Hierzu im Einzelnen:

<u>Risikoschwelle</u>

Der Argumentation von Teilen der Stellungnehmenden wird gefolgt und die Risikoschwelle in Anlage III Nummer 35 auf 10 % abgesenkt.

Im Einklang mit der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[3], der einzigen identifizierten europäischen Leitlinie, erfolgt eine Absenkung der Risikoschwelle in Anlage III Nummer 35 auf 10 %. Der Bezug auf die NICE-Leitlinie erfolgt vor dem Hintergrund, dass die Zielpopulation der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung im Gegensatz zu der der US-amerikanischen Leitlinien am ähnlichsten ist. Die Empfehlung des NICE[3] wird darüber hinaus durch die Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Metaanalyse Chou[10] unterstützt. Außerdem ist sie die aktuellste der identifizierten Leitlinien

6 Dyslipidemia Guideline Work Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. Version 4.0 [online]. 2020. Washington/DC (USA): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2020. [Zugriff: 23.05.2024]. (VA/DoD Clinical Practice Guidelines). URL: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/lipids/VADoDDyslipidemiaCPG5087212020.pdf

7 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019;73(24): e285-e350

8 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [online]. Last updated: 24 May 2023. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 23.05.2024]. (NICE Guideline; Band 181). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-pdf-243786637

9 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140(11): e596-e646

10 Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed A, Fu R et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2022.

Mit dem Absenken der Risikoschwelle geht keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Statinen ab diesem Schwellenwert einher, sondern wird ermöglicht, dass nach einer ärztlichen Risikoabwägung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten Lipidsenker, auch über medizinisch begründete Einzelfälle hinaus, ab dieser Risikoschwelle verordnungsfähig sind.

Komorbiditäten

Es wird eine Ergänzung in Nummer 35 dahingehend vorgenommen, dass ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufgrund von Komorbiditäten auch unabhängig von einem mit einem Risikokalkulator erhobenen Risikowert bestehen kann. Dies ist bei Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie der Fall. Bei diesen Patientinnen und Patienten wird durch die Anpassung von Anlage III Nummer 35 der Einsatz von Lipidsenkern verordnungsfähig, wobei die verordnende Ärztin oder der verordnende Arzt den Beginn einer Therapie nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse zum kardiovaskulären Risiko abzuwägen hat.

Das Risiko für die sonstigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus sollte in die Gesamtbewertung des Risikos einbezogen werden. Eine chronische Nierenerkrankung geht regelhaft mit etablierten Risikofaktoren und in den Risikokalkulatoren berücksichtigten Risikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes mellitus einher, so dass für die betroffenen Patientinnen und Patienten bei Verwendung der gängigen Risikokalkulatoren in der Regel ein hohes kardiovaskuläres Risiko ermittelt wird.

Das kardiovaskuläre Risiko ist auch bei Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie hoch. Unbehandelt besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse teilweise auch schon im jüngeren Alter.[2] Mit den gängigen Risikorechnern kann das kardiovaskuläre Risiko für diese Patientinnen und Patienten jedoch nicht sicher abgeschätzt werden[3], hier sind individuelle Abschätzungen erforderlich. Insofern wird für Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ein weiterer Ausnahmetatbestand in Nummer 35 aufgenommen.

Ein hohes kardiovaskuläres Risiko kann auch vorliegen, wenn eine Ereignisrate/10 Jahre unter 10 % mit den verfügbaren Risikokalkulatoren abgeschätzt wird, gleichzeitig aber risikoverstärkende Erkrankungen vorliegen, die durch die Risikokalkulatoren nicht bzw. nicht ausreichend berücksichtigt werden. Es wird den Empfehlungen der NICE-Leitlinie dahingehend gefolgt, dass schwere psychische Erkrankungen wie z. B. Schizophrenie, bipolare Störung und andere Psychosen, HIV-Infektion und Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes oder systemische Entzündungserkrankungen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko als risikoverstärkende Erkrankungen benannt werden. Im Gegensatz zu Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie und familiärer Hypercholesterinämie gehen diese jedoch nicht per se mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einher, sondern sind durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt im Rahmen der Abschätzung des patientenindividuellen Risikos ergänzend im Sinne einer Risikoverstärkung zu berücksichtigen.

Der G-BA weicht von den Empfehlungen der NICE-Leitlinie insofern ab, als die Einnahme von Arzneimitteln, die Dyslipidämien verursachen können, nicht als risikoverstärkender Faktor aufgenommen wird. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass davon auszugehen ist, dass das Risiko durch die Berücksichtigung der Blutfettwerte von den in Deutschland gängigen Risikokalkulatoren ausreichend berücksichtigt ist.

Die Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und ein kürzlicher Rauchstopp werden ebenfalls nicht aufgenommen. Hier geht der G-BA davon aus, dass dies bei der Anwendung der Risikokalkulatoren adäquat durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt berücksichtigt wird und maskierte Risikofaktoren ggf. in die Berechnung einbezogen werden.

Sonstige Änderungen

Außerdem wird in der Ausnahmeregelung zur Verordnung von Lipidsenkern für Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis die weibliche Form ergänzt.

In der Regelung werden den Spiegelstrichen die Kleinbuchstaben a) bis c) vorangestellt. Der zweite Spiegelstrich bzw. die Nummer b) wird auch redaktionell überarbeitetet und die Konstellationen, bei denen ein hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt, als Aufzählung dargestellt. Die Änderungen dienen einer besseren Lesbarkeit der Regelung.

In medizinisch begründeten Einzelfällen kann die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt Lipidsenker auch weiterhin außerhalb der in Nummer 35 genannten Ausnahmetatbestände mit Begründung ausnahmsweise verordnen (§ 31 Absatz 1 Satz 4 SGB V, § 16 Absatz 5 Arzneimittel-Richtlinie).

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 12. August 2024 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	29.07.2024
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	29.07.2024
MSD SHARP & DOHME GMBH	29.07.2024
Novartis Pharma GmbH	26.07.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	26.07.2024
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	29.07.2024
Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. – Lipid-Liga (DGFL-Lipid-Liga e. V.)	29.07.2024
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	29.07.2024
Gemeinsame Stellungnahme: – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK e. V) – Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM e. V.)	16.07.2024

Organisation	Eingangsdatum
Gemeinsame Stellungnahme: – Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie e. V. (DGPT e. V) – Deutschen Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie e. V. (DGKliPha)	29.07.2024

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Amgen GmbH	Dr. Petra Zielinski Franziska Authmann
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	Andrea Bilgeri Dr. Christa Claes
Novartis Pharma GmbH	Dr. Florian Diwischek Dr. Jessica Schorr
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Bernd Mühlbauer Dr. Andreas Klinge
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Erika Baum Dr. Uwe Popert
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	PD Burkhard Rodeck
Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. – Lipid-Liga (DGFL-Lipid-Liga e. V.)	Anja Vogt
Gemeinsame Stellungnahme: – Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie e. V. (DGPT e. V) – Deutschen Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie e. V. (DGKliPha)	Prof. Dr. Dietmar Trenk
Gemeinsame Stellungnahme: – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK e. V) – Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM e. V.)	Prof. Dr. Georg Ertl

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen, Fr. Dr. Zielinski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen, Fr. Authmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daiichi Sankyo, Fr. Bilgeri	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daiichi Sankyo, Fr. Dr. Claes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis, Hr. Dr. Diwischek	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Novartis, Fr. Dr. Schorr	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
AkdÄ, Hr. Prof. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AkdÄ, Hr. Dr. Klinge	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DEGAM, Fr. Prof. Baum	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DEGAM, Hr. Dr. Popert	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
DGKJ, Hr. Dr. Rodeck	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
DGFL-Lipid-Liga e. V., Fr. Vogt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
DGPT e. V/DGKliPha, Hr. Prof. Trenk	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
DGK e. V/DGIM e. V., Hr. Prof. Ertl	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand: Absenkung Risikoschwelle

Die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)** führt zu der Absenkung der Risikoschwelle wie folgt aus:

Risikobewertungsmodelle: Für die hausärztliche Versorgungsebene wird von der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)-Leitlinie11 für die Berechnung des kardiovaskulären Risikos der Risikorechner arriba (absolute und relative Risikoreduktion: individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis)12 empfohlen, während die DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) in Anlehnung an die Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)13 SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) bzw. SCORE2-OP (SCORE2-Older Persons, für Patientinnen und Patienten > 70 Jahre)14 präferiert. Arriba schätzt unter Berücksichtigung von insgesamt neun kardiovaskulären Risikofaktoren das individuelle Risiko ein, innerhalb von zehn Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden. SCORE2 berücksichtigt fünf Risikofaktoren und bezieht im Unterschied zu arriba auch die kardiovaskuläre Mortalität in die Risikoprognose ein. Es gibt keine belastbaren Daten für die Überlegenheit eines der beiden Risikobewertungsmodelle. In einer deutschen Validierungsstudie war die Prädiktivität beider Instrumente vergleichbar.[12] SCORE2 ist bei Diabetes mellitus nicht anwendbar. Das kardiovaskuläre Risiko von Personen mit Diabetes mellitus wird von der DGK bzw. ESC unabhängig von der Höhe des HbA_{1c} immer als mindestens „moderat" eingestuft. Bei arriba fließt dagegen die Blutzucker-Einstellung – operationalisiert als mittlerer HbA_{1c} der vergangenen zwölf Monate – in die Risikokalkulation von Personen mit Diabetes mellitus mit ein.

Ausmaß der relativen Risikoreduktion (RRR) durch niedrig bis moderat dosierte Statine: Der Review der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) von 202215 stellt aktuell die umfassendste systematische Übersichtsarbeit zu Statinen in der kardiovaskulären Primärprävention dar (22 randomisierte kontrollierte Studien [RCT], n = 90.624, durchschnittliche Dauer 3,3 Jahre). Laut USPSTF reduzieren Statine in der Primärprävention bei Erwachsenen ab 40 Jahren das relative Risiko (RR) für Myokardinfarkte signifikant um 33 % und für Schlaganfälle signifikant um 22 %. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde im USPSTF-Report von 2022 lediglich numerisch um 9 % gesenkt. Der nicht signifikante Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität beruht am ehesten auf dem hohen Cross-over der Studie ALLHAT-LLT16 und der älteren Studienpopulation der Studie PROSPER17. Der USPSTF-Report von

11 Ludt S, Angelow A, Baum E, Chenot J-F, Donner-Banzhoff N, Egidi G. Hausärztliche Risikobe-ratung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-024; DEGAM-Leitlinie Nr. 19. Berlin; 2017. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/oeffentlich/053-024l_Haus%C3%A4rztliche_Risikoberatung_kardivaskul%C3%A4re_Praevention_29-08-2018.pdf.

12 Angelow A, Klötzer C, Donner-Banzhoff N, Haasenritter J, Schmidt CO, Dörr M et al. Validation of Cardiovascular Risk Prediction by the Arriba Instrument. Dtsch Arztebl Int 2022; 119(27-28):476–82. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0220.

13 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

14 SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J 2021; 42(25):2439–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.

15 Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed A, Fu R et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2022.

16 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002; 288(23):2998–3007. doi: 10.1001/jama.288.23.2998.

17 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360(9346):1623–30. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11600-x.

2016, der die Studien ALLHAT-LLT und PROSPER nicht berücksichtigte, fand eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 18 %.

Es gibt keine belastbaren Studiendaten zum Ausmaß der RRR durch Statine für die kombinierten Endpunkte Myokardinfarkte/Schlaganfälle (entsprechend arriba) oder Myokardinfarkte/ Schlaganfälle/kardiovaskuläre Mortalität (entsprechend SCORE2). Näherungsweise wird im Folgenden davon ausgegangen, dass der kombinierte Endpunkt Myokardinfarkte/Schlaganfälle durch Statine relativ um 30 % gesenkt wird. Aufgrund der geringeren Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität ist für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkte/Schlaganfälle/kardiovaskuläre Mortalität eine niedrigere RRR zu erwarten.

Vorrang von Lebensstilinterventionen: Gemäß Arzneimittelrichtlinie ist vor dem Einsatz von Arzneimitteln zu prüfen, ob das angestrebte Behandlungsziel mit nicht medikamentösen Maßnahmen medizinisch zweckmäßiger zu erreichen ist. Insbesondere durch einen Rauchstopp lässt sich das relative und absolute Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse deutlich stärker senken als durch eine medikamentöse Cholesterinsenkung. In der Framingham Heart Study18 sank innerhalb von fünf Jahren nach Rauchstopp das relative Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse um 41 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,49–0,76) und das absolute Risiko pro 1000 Personenjahre von 12 % auf 7 %. In der Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen haben Lebensstilinterventionen deshalb Vorrang vor einer medikamentösen Therapie. Aus Sicht der AkdÄ sollten Patientinnen und Patienten vor Beginn einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie bezüglich möglicher Lebensstilintervention beraten werden, inklusive der zu erwartenden relativen und absoluten Effekte. Dies entspricht den Empfehlungen der DEGAM-Leitlinie (5) zur kardiovaskulären Prävention. Erfolgt ein Behandlungsversuch mittels Lebensstiländerung, sollte das kardiovaskuläre Risiko nach 3–6 Monaten erneut abgeschätzt werden und die Indikation für eine Statintherapie neu evaluiert werden.

Nutzen-Risiko-Abwägung bei Personen zwischen 40 und 70 Jahren für Statine in niedriger bis moderater Dosis: Bei einem individuellen Risiko für Myokardinfarkte/Schlaganfälle von 10 % in den nächsten zehn Jahren und einer angenommen RRR von 30 % senkt eine zehnjährige Statintherapie das absolute Risiko für diese Ereignisse um 3 % (Risiko ohne Statintherapie: 10 %; Risiko mit Statintherapie: 7 %). Es müssen also 34 Patientinnen oder Patienten über zehn Jahre Statine erhalten, um einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu verhindern. Unter niedrig bis moderat dosierten Statinen traten subjektive Muskelbeschwerden in RCT signifikant häufiger auf als unter Placebo (ein zusätzlicher Fall pro 100 Personen im ersten Behandlungsjahr)19. Außerdem waren Leberfunktionsstörungen signifikant häufiger als unter Placebo (drei zusätzliche Fälle pro 1000 Personen über eine Behandlungsdauer von vier Jahren). Die Leberwerterhöhungen waren überwiegend asymptomatisch20. Laut einer aktuellen Analyse der CTT (Cholesterol Treatment Trialists')21 wurden auch signifikant häufiger neue Fälle von Diabetes mellitus diagnostiziert als unter Placebo (ein zusätzlicher Fall pro 1000 Personen pro Behandlungsjahr). Nach Einschätzung der AkdÄ ist davon auszugehen, dass bei einer Interventionsschwelle von 10 % moderat dosierte Statine für die meisten Menschen zwischen 40 und 70 Jahren ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Eine

18 Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. JAMA 2019; 322(7):642–50. doi: 10.1001/jama.2019.10298.

19 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. Lancet 2022; 400(10355):832–45. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.

20 Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. BMJ 2021; 374:n1537. doi: 10.1136/bmj.n1537.

21 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2024; 12(5):306–19. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00040-8.

Ausnahme davon sind Personen mit Herzinsuffizienz[22] oder mit terminaler Niereninsuffizienz[23].

Unzureichende Daten für Personen unter 40 Jahren: In den durch die USPSTF eingeschlossenen RCT lag das Durchschnittsalter überwiegend zwischen 51 und 66 Jahren (in der Studie PROSPER[17] bei 75 Jahren). Für junge Erwachsene, Jugendliche und Kinder liegen nahezu keine Daten aus RCT vor. Zudem lassen sich die Risiken einer jahrzehntelangen Statintherapie nur unzureichend aus den vorliegenden Studiendaten abschätzen (mittlere Beobachtungsdauer der in den USPSTF-Report eingeschlossenen RCT: 3,3 Jahre). Die amerikanischen Leitlinien[24,25,26] beschränken ihre Empfehlungen zur medikamentösen Cholesterinsenkung deshalb auf Erwachsene über 40 Jahren. Der Einsatz von Statinen bei Personen unter 40 Jahren sollte aus Sicht der AkdÄ aufgrund unzureichender Daten auf medizinisch begründete Einzelfälle beschränkt bleiben.

Fehlender Nutzennachweis bei Personen über 70 Jahren: Eine Metaanalyse der CTT[27] ermittelte auf Basis von Individualdaten (23 RCT, n = 82.730) die jährliche Rate schwerer vaskulärer Ereignisse (nichttödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, koronare Revaskularisation, Schlaganfall) unter Statin bzw. Placebo. In der Primärprävention reduzierten Statine bei Patientinnen und Patienten über 75 Jahren die jährliche Ereignisrate nur um 0,1 % (2,7 % vs. 2,8 %). Die RRR pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-C-Senkung war nicht signifikant (RR 0,92; 95 CI 0,73–1,16). Auch für Personen über 70 Jahre ist ein Nutzen der primärpräventiven Statintherapie nicht gesichert (jährliche Rate schwerer vaskulärer Ereignisse: 2,1 % vs. 2,4 %; RR 0,84; 95 % CI 0,70–1,01). Subgruppenanalysen von RCT zeigten außerdem, dass bereits bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren kein – auch kein numerischer – Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität besteht (RR 1,01; 95 % CI 0,83–1,24)[28]. Der Einsatz von Statinen bei Personen über 70 Jahren sollte nach Einschätzung der AkdÄ aufgrund eines fehlenden Nutzennachweises auf medizinisch begründete Einzelfälle beschränkt bleiben.

[...]

Nutzen-Risiko-Abwägung für eine intensivierte Statintherapie: Eine Intensivierung der Statintherapie kann durch eine fixe Dosissteigerung oder eine Titration der Statindosis in Abhängigkeit von bestimmten LDL-C-Zielwerten erfolgen. Es gibt keine Daten aus RCT, die den Nutzen einer intensivierten Statintherapie in der Primärprävention belegen. Die Risiken einer intensivierten Statintherapie können nur aus Daten zur Sekundärprävention abgeleitet werden. Im Vergleich zu einer niedrig bis moderat dosierten Statintherapie sind Muskelbeschwerden, Neudiagnosen eines Diabetes mellitus Typ 2 und

22 Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372(9645):1231–9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.

23 Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360(14):1395–407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177.

24 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73(24):e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.

25 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.

26 The Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Risk Reduction Work Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction - Version 4.0. Washington/DC: Department of Veterans Affairs; Department of Defense; Juni 2020. Verfügbar unter: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/lipids/VADoDDyslipidemiaCPG5087212020.pdf.

27 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet 2019; 393(10170):407–15. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.

28 Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, Serrano V, Rodriguez-Gutierrez R, Spencer-Bonilla G et al. Lipid-Lowering Agents in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(5):1585–94. doi: 10.1210/jc.2019-00195.

Leberfunktionsstörungen unter einer Hochdosis-Therapie signifikant häufiger[29]. Eine aktuelle Analyse der CTT-Collaboration bestätigt das dosisabhängig erhöhte Risiko für Neudiagnosen eines Diabetes mellitus[21]. Aus Sicht der AkdÄ besteht in der Primärprävention kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz hochdosierter Statine.

Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Bereits in der aktuellen Fassung der AM-RL ist eine Statin-Behandlung bei einem 10-Jahres-Risiko unter 20 % dann möglich, wenn das individuelle Risiko im Vergleich zur Altersgruppe erheblich erhöht ist. Die AkdÄ stimmt einer Absenkung der grundsätzlichen Interventionsschwelle auf 10 % unter folgenden Einschränkungen zu:

1. Vor einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie ist eine dokumentierte Beratung zu Lebensstilinterventionen obligatorisch.
2. Die Verordnung ist auf Personen über 40 Jahre und unter 70 Jahren beschränkt.
3. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer Niereninsuffizienz stellt nicht per se eine Indikation zur Statintherapie dar.
4. Die Verordnung von Statinen ist in der Primärprävention auf Statine moderater Dosis beschränkt.
5. Es muss sichergestellt sein, dass strukturell eine ausreichende ärztliche Versorgung vorhanden ist, um die erhebliche Anzahl zusätzlicher mit Statinen behandelter Patientinnen und Patienten zu versorgen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt die AkdÄ ergänzend aus, dass es sich bei der europäischen ESC-Leitlinie aufgrund der fehlenden systematischen Literaturrecherche nicht um eine Leitlinie im eigentlichen Sinn, sondern um Expertenkonsensempfehlungen handele und dass die Datenlage bezüglich der empfohlenen forschen LDL-Senkung sehr dünn aussähe.

In ihrer Stellungnahme bezieht sich die **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)** im Wesentlichen auf die Ergebnisse der bisher validesten Untersuchung - der Metaanalyse der AHCR/USPSTP (Chou 2022):

- Dabei wurden nach einer systematischen Suche 22 Statin-RCT (N=90.624) ausgewertet.
- Für die Altersgruppen <40 (CHOU) bzw. <50 (IQWIG) bzw. >75 Jahre fanden sich keine validen Daten in der kardiovaskulären-Primärprävention.
- Die Auswertungen gelten außerdem nicht für die Sekundärprävention oder für Personen mit familiärer Hypercholesterinämie.
- Bei der Auswertung zeigten sich -innerhalb der genannten Altersgrenzen bzw. bei den genannten Ausschlüssen- die Statin-Therapieeffekte im Wesentlichen abhängig von der Höhe des absoluten kardiovaskulären Risikos.
- Die Autoren betrachten unterschiedliche Risikolevel und empfehlen schließlich die Verordnung eines Statins bei Personen mit einem oder mehr prominenten kardiovaskulären Risikofaktor wie Dyslipidämie, Diabetes, Hypertonie oder Rauchen und einem geschätzten Risiko von über 10% für ein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache) in 10 Jahren.

Ausgehend davon stellt die DEGAM eigene Schätzungen zur NNT und für die Situation in Deutschland zu erwartende Ereignisrate je Risikoschwelle von 7,5% bzw. 10% vor.

29 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden: Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. 1. Auflage, Version 2.0 (Juli 2023). Berlin: AkdÄ; 2023. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf.

Eine bedeutsame Rahmenbedingung sieht die DEGAM in der Umsetzbarkeit der Empfehlungen in einer hausärztlichen Versorgungsebene in Deutschland, die bereits ausgelastet ist.

Daraus ergeben sich folgende Anforderungen:

A) Indikationen zu lipidsenkender Therapie nur bei eindeutiger Evidenzlage und relevanten Effektstärken auf patientenrelevante Endpunkte
B) Die numbers-needed to treat (NNT) und die Zahl der Betroffenen müssen akzeptabel sein - keine Medikalisierung bei altersentsprechenden Durchschnittsrisiko.
C) Im hausärztlichen Bereich etablierte Risikokalkulatoren sollen nutzbar sein

Wegen mangelnder Daten / Evidenz kann in der Primärprävention keine sichere Statin-Indikation für Personen über 75 bzw. unter 40 Jahren gegeben werden (Ausnahmen: familiäre Hypercholesterinämie und Diabetes I mit Albuminurie)

In der o.g. Metaanalyse der USPSTF (Chou 2022) konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Statinen eine signifikante Verringerung der Gesamtmortalität bewirken kann (RR 0,92; [95%-KI 0,87-0,99]; 18 RCTs; N=85 186 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz).

Die absoluten Risikoreduktionen sind direkt vom Basisrisiko abhängig, sind aber in der Altersgruppe über 75 Jahren mangels Studiendaten bzw. wegen widersprüchlicher Ergebnisse nicht bewertbar. (siehe Tabelle 1)

Auch in der IPD-Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration findet sich in der Studienpopulation bei Menschen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ebenfalls ein Trend zu einer altersabhängig reduzierten Wirksamkeit30. Die Autoren berichten bei Personen >70 Jahren eine deutliche relative Risikoreduktion pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-C-Senkung um 16% (RR 0,84; 95 % KI 0,70–1,01) und bei Personen > 75 Jahren nur noch um 8% (RR 0,92 (95% KI 0,73–1,16). Damit wird das Signifikanzniveau verfehlt.

Die ab 60 Jahren für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität deutlich verringerte und ab 75 Jahren irrelevante Bedeutung der Cholesterinwerte gegenüber den anderen klassischen Risikofaktoren Alter, Rauchen, Blutdruck und Diabetes ist auch aus einer weltweiten Studie abzulesen (siehe Grafik 1)31.

In der mündlichen Anhörung weist die DEGAM ergänzend auf das Phänomen der konkurrierenden Todesursachen bei Menschen > 75 Jahren hin und dass es in dieser Altersgruppe keine Mortalitätsreduktion in der Sekundärprävention gebe.

Tabelle 1: Effekte einer primärpräventiven Statin-Behandlung je Altersgruppe (nach Chou)

Alle Altersgruppen	**Qualität der Evidenz**
Gesamtmortalität (RR 0,92 [95%-KI 0,87-0,98])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,91 [95%-KI 0,81-1,02])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Letale und nicht-letale Herzinfarkte (RR: 0,67 [95% KI 0,60-0,75])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Letale und nicht-letale Schlaganfälle (RR: 0,78 [95% KI 0,68-0,90])	hoch (⊕⊕⊕⊕)

30 Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, u. a. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. The Lancet. Februar 2019;393(10170):407–15.

31 Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. The Global Cardiovascular Risk Consortium DOI: 10.1056/NEJMoa2206916

Bei Personen älter 65 Jahre	
Gesamtmortalität (RR 0,95; [95%-KI 0,84-1,07])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,01 [95%-KI 0,83-1,24])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Letale und nicht-letale Herzinfarkte (RR 0,45 [95%-KI 0,31-0,66])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Letale und nicht-letale Schlaganfälle (RR 0,78 [95%-KI 0,60-1,01])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Bei Personen älter 75 Jahre	
Gesamtmortalität (RR 1,34 [95%-KI 0,98-1,84])	gering (⊕⊕⊖⊖)
kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,39; [95%-KI 0,84-2,31])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Inzidente KHK (RR 0,70 [95% KI: 0,43-1,13])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Letale und nicht-letale Schlaganfälle (RR 1,09 [95% KI: 0,63-1,89])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)

Grafik 1: Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality
The Global Cardiovascular Risk Consortium 2023

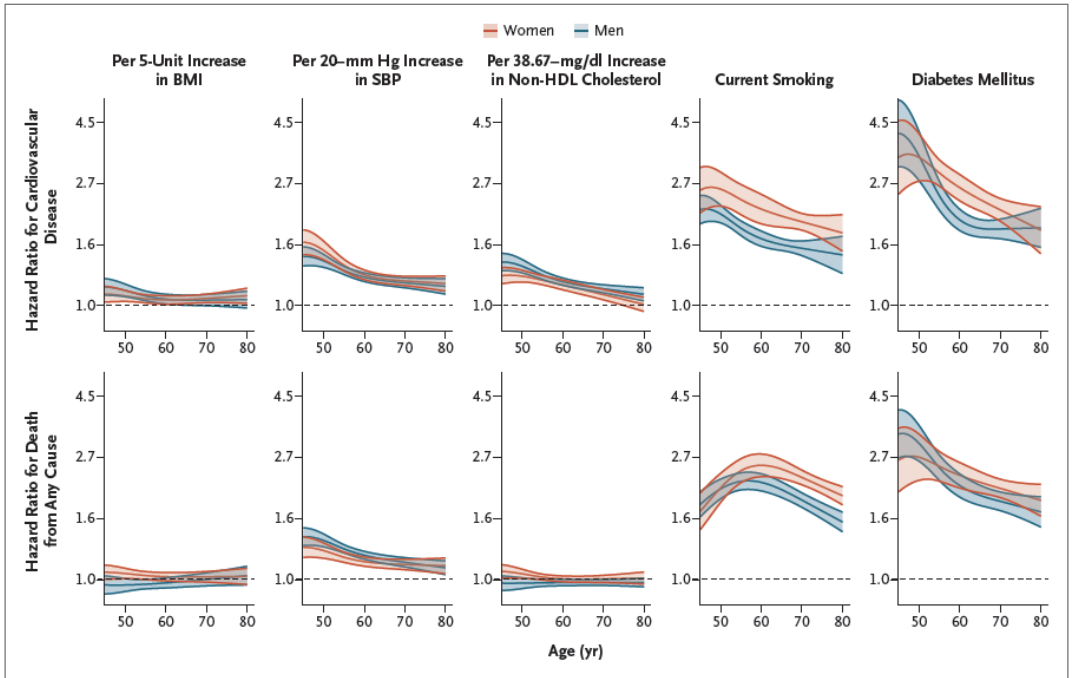


Figure 2. Associations of Risk Factors with Cardiovascular Disease and Death from Any Cause.
Shown are the results of a global 1-year landmark analysis that allowed for effects to change with age. Participants with cardiovascular disease at baseline were excluded. Age was used as the time scale. All five risk factors, together with the use of antihypertensive medications, were included as covariates in the models. The widths of the 95% confidence intervals (shaded areas) have not been adjusted for multiplicity and should not be used in place of hypothesis testing. BMI denotes body-mass index, and SBP systolic blood pressure.

Als Statin-Indikationsschwelle für bis zu 75-Jährige sollte gelten: Statintherapie nach individueller Beratung bei einem Risiko ab 10% für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren, sofern das altersbezogene Durchschnittsrisiko überschritten wird.

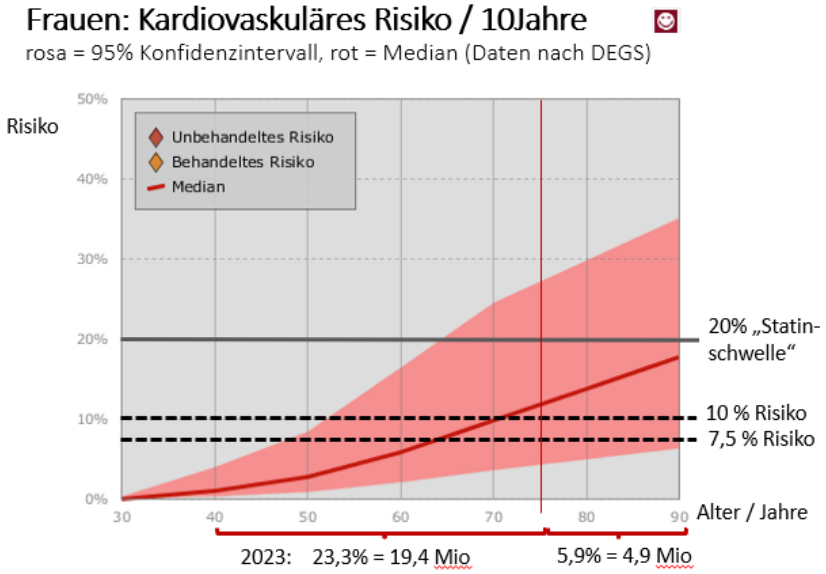
Zur Evidenzlage für Personen unterhalb des 50. Lebensjahres kommentiert das IQWIG in seiner aktuellen Stellungnahme zum GHG32: *„ … zeigt eine aktuelle systematische Übersicht und Metaanalyse der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research und Quality (AHRQ), dass die Datenlage zur Primärprävention bei Menschen unter 50 Jahren dünn ist. Nur in einigen der durchgeführten Studien wurden überhaupt Menschen unter 50 Jahren eingeschlossen, in den entsprechende Studien lag die untere Altersgrenze zumeist bei 40 oder 45 Jahren. In allen eingeschlossenen Studien lag das mittlere Alter daher oberhalb 50 Jahren. Zu Menschen im Alter zwischen 40 und 50 Jahren liegt daher insgesamt nur wenig, für noch jüngere Menschen praktisch keine relevante Evidenz zur Primärprävention mit Statinen vor (familiäre Hypercholesterinämie hier ausgenommen)….“*

Der im GHG benannte Risikokalkulator der ESC, SCORE2, ist für Personen unter 40 Jahren ungeeignet, das im hausärztlichen Bereich in Deutschland etablierte und validierte Risiko-Beratungstool arriba-Herz[12] kann dagegen bereits ab dem 30. Lebensjahr verwendet werden und ist als evaluiertes Beratungs-Instrument im Sinn einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zu bevorzugen.

Wie aus den in den Grafiken 2 und 3 farbig markierten 95% Konfidenzintervallen zu erkennen ist, liegt vor dem 40. Lebensjahr ein kardiovaskuläres Risiko bei Frauen fast nie über 7,5% bzw. 10%, bei Männern eher selten.

In der weiteren Betrachtung der Statin-Schwellen werden die Altersgruppen 30 bis 39, 40 bis 74 und 75 bis 90 Jahre separat ausgewiesen, um die Auswirkungen von evidenzbasierten und nicht-evidenzbasierte Behandlungen und damit Sparpotentiale zu verdeutlichen.

Grafik 2 (Darstellung aus arriba-Herz)



Frauen 30-39 Jahre oberhalb 7,5% Risikoschwelle: -

Frauen 40-74 Jahre oberhalb 7,5% Risikoschwelle: ca. 40% x 19,4 Mio = **7,8 Mio**

Frauen 75-90 Jahre oberhalb 7,5% Risikoschwelle: ca. 90% x 4,9 Mio = 4,4 Mio

12,2 Mio

Frauen 30-39 Jahre oberhalb 10% Risikoschwelle: -

Frauen 40-74 Jahre oberhalb 10% Risikoschwelle: ca. 30% x 19,4 Mio = **5,8 Mio**

32 https://www.iqwig.de/presse/iqwig-stellungnahmen/09072024.html (besucht am 17.7.2024)

Frauen 75-90 Jahre oberhalb 10% Risikoschwelle: ca. 80% x 4,9 Mio = 3,9 Mio

9,7 Mio

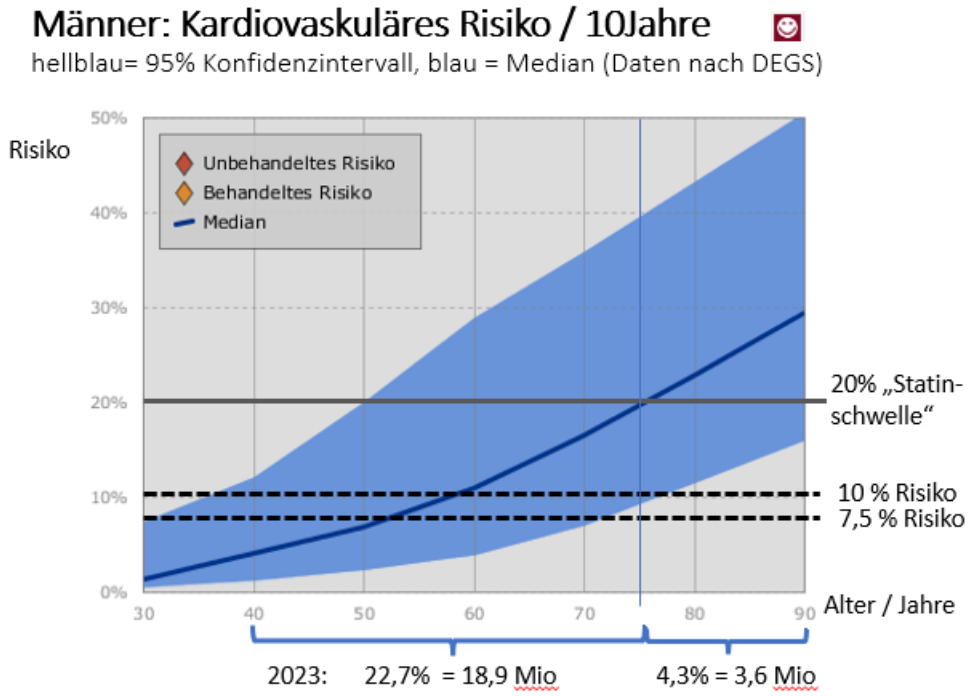
Frauen 30-39 Jahre oberhalb 20% Risikoschwelle: -

Frauen 40-74 Jahre oberhalb 20% Risikoschwelle: ca. 10% x 19,4 Mio = 1,9 Mio

Frauen 75-90 Jahre oberhalb 20% Risikoschwelle: ca. 30% x 4,9 Mio = 1,5 Mio

3,4 Mio

Grafik 3 (Darstellung aus arriba-Herz)



Männer 30-39 Jahre oberhalb 7,5% Risikoschwelle: ca. 30% x 5,5 Mio = 1,7 Mio

Männer 40-74 Jahre oberhalb 7,5% Risikoschwelle: ca. 65% x 18,9 Mio = **12,3 Mio**

Männer 75-90 Jahre oberhalb 7,5% Risikoschwelle: ca. 100% x 3,6 Mio = 3,6 Mio

17,6 Mio

Männer 30-39 Jahre oberhalb 10% Risikoschwelle: ca. 25% x 5,5 Mio = 1,4 Mio

Männer 40-74 Jahre oberhalb 10% Risikoschwelle: ca. 55% x 18,9 Mio = **10,4 Mio**

Männer 75-90 Jahre oberhalb 10% Risikoschwelle: ca. 98% x 3,6 Mio = 3,5 Mio

15,3 Mio

Männer 30-39 Jahre oberhalb 20% Risikoschwelle: ca. 0% x 5,5 Mio = 0 Mio

Männer 40-74 Jahre oberhalb 20% Risikoschwelle: ca.20% x 18,9 Mio = 3,8 Mio

Männer 75-90 Jahre oberhalb 20% Risikoschwelle: ca. 70% x 3,6 Mio = 2,2 Mio

6,0 Mio

Die NNT für eine Risikoschwelle von je 7,5%, 10% bzw. 20% können den Daten der Metaanalyse von Chou (2022) entnommen werden. (siehe Tabelle 3 und EXCEL-Tabelle in Anlage [*Anm.: nicht extrahiert*])

Tabelle 3: NNT für verschiedene Endpunkte und Basisrisiken (Statine in Primärprävention)

	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Herzinfarkte[1]	Schlaganfälle[1]	Kardiovaskuläre Ereignisse[2]
Relative Risikoreduktion[3]	0,92 [0,87–0,98]	0,91 [0,81–1,02])	0,67 [0,60–0,75]	0,78 [0,68–0,90]	0,72 [0,64 to 0,81]
NNT bei Basisrisiko wie in Primärstudien[4]	286 [175–714] 1–6 Jahre	769 [400–5000] 2–6 Jahre	118 [83–213] 2–6 Jahre	256 [185–400] 1–6 Jahre	78 [62–105] 1–6 Jahre
NNT bei Basisrisiko von 7,5%/ 10 Jahre[5]	167 [103-667]	148 [70-667]	40 [33-53]	61 [42-133]	48 [37-70]
NNT bei Basisrisiko von 10%/ 10 Jahre[5]	**125** [77–500]	**111** [53– -500]	**30** [25–40]	**45** [31–100]	**36** [28–53]
NNT bei Basisrisiko von 20%/ 10 Jahre[5]	**63** [38–250]	**56** [26– -250]	**15** [13–20]	**23** [16–50]	**18** [14–26]

1) letale und nichtletale Ereignisse
2) entsprechend den kombinierten Endpunkten der Primärstudien
3) Quelle: Chou 2022
4) beruhend auf Basisrisiko und Nachbeobachtungsdauer der Primärstudien; alle Angaben zitiert nach Chou 2022
5) eigene Berechnung ausgehend von genanntem Ausgangsrisiko Risiko und relativer Risikoreduktion

Die Größenordnung der jeweils betroffenen Personen mit Statin-Indikation gemäß Risiko-Kalkulation lassen sich aus grafischen Darstellungen des in deutschen Hausarztpraxen etablierten und für die deutsche Bevölkerung validierten „arriba"-Beratungsmoduls grob abschätzen (Siehe Grafik 2 und 3).

Die Angabe der jeweiligen Bevölkerungsanteile der geschlechtsspezifischen Altersgruppen bezieht sich auf Daten aus 2023.33

Zusammenfassung:

Risikolevel ab 7,5%

NNT für kardiovaskuläre Ereignisse = 48/10 Jahre bzw. 480/1 Jahr;

(Altersgruppe 40-74 Jahre)

Schätzung der max. betroffenen Personen bei 7,5% (40-74 Jahre): 20,1 Mio

Zum Vergleich bei 7,5% (30-90 Jahre): 29,8 Mio

Zum Vergleich IST mit 20% Schwelle (30-90 Jahre): 9,4 Mio

Risikolevel ab 10%

NNT für kardiovaskuläre Ereignisse = 36/10 Jahre bzw. 360/1 Jahr;

(Altersgruppe 40-74 Jahre)

Schätzung der max. betroffenen Personen bei 10% (40-74Jahre): 16,2 Mio

Zum Vergleich bei 10% (30-90 Jahre): 25,0 Mio

Zum Vergleich IST mit 20% Schwelle (30-90 Jahre): 9,4 Mio

33 https://www.populationpyramid.net/germany/2023

Hausärztliche Arbeitsbelastung

Im günstigsten Fall (Statin-Indikation bei 10% nur für Altersgruppe 40-74 Jahre) resultieren etwa 7 Millionen zusätzlich mögliche Personen mit Statin-Indikation.

Im ungünstigsten Fall (Statin-Indikation bei 7,5% für alle Altersgruppen) resultieren etwa 20 Millionen zusätzlich mögliche Personen mit Statin-Indikation.

Das bedeutet bei 30.000 aktiven Hausärztinnen und Hausärzten jeweils bis zu 233 bzw. 667 zusätzliche Dauerpatienten beziehungsweise erhöhter Betreuungsaufwand bei solchen, die bereits in Dauerbehandlung sind, z.B. wegen Hypertonie.

Medikamentenkosten

Jahrestherapiekosten eines Statins in der in Studien üblichen mittleren Dosis liegen zwischen 50 und 100 Euro pro Behandelten; die Behandlung mit Bempedoinsäure kostet derzeit das 10-fache. (siehe Tabelle 4)

Bei Beschränkung der Indikation auf Statine / Ezetimib liegen die derzeitigen Jahrestherapiekosten für 16,2 Mio bei 0.81 bis 1,62 Mrd Euro / Jahr;

Die Jahrestherapiekosten für 30 Mio Personen liegen bei 1,5 bis 3,0 Mrd Euro/ Jahr.

Tabelle 4: Übersicht Lipidsenker und Behandlungskosten

Generic	Präparat		Dosis-intervall	Kosten/Jahr	ESC: LDL-Senkung**	Chou (2022) Dosis	Zulassung ****
Atorvastatin 10mg	=	100 Tbl = 13,20€	1 Tag	48,18€	30%	Moderat	Primär
Rosuvastatin 5mg	=	100 Tbl = 14,66€	1 Tag	53,51€	30%	Moderat	Primär
Simvastatin 20mg	=	100 Tbl = 16,95€	1 Tag	61,87€	30%	Moderat	Primär + Sekundär
Atorvastatin 40mg	=	100 Tbl = 21,71€	1 Tag	79,24€	50%	Hoch	Primär
Simvastatin 40mg	=	100 Tbl = 21,71€	1 Tag	79,24€	30%	Moderat	Primär + Sekundär
Rosuvastatin 20mg	=	100 Tbl = 22,74€	1 Tag	83,00€	50%	Hoch	Primär
Ezetimib 10mg	=	100 Tbl = 27,67€	1 Tag	100,99€	13-22%		Primär + Sekundär
Atorvastatin 80mg	=	100 Tbl = 30,45€	1 Tag	111,14€	50%	Hoch	Primär
Rosuvastatin 40mg	=	100 Tbl = 34,58€	1 Tag	126,22€	50%	Hoch	Primär
Bempedoinsäure 180mg + Ezetimib 10mg	Nustendi	98 Tbl= 260,12€	1 Tag	968,81€	##36%		Primär
Bempedoinsäure 180mg	Nilemdo	28 Tbl = 82,41€	1 Tag	1.074,27€	15-30%		Primär
Inclisiran 284mg	Leqvio	1 Spritze = 2.620,26€	6 Monate	5.240,52€	60%		Primär
Alirocumab 150mg	Praluent	6 Spritzen = 1.305,87€	2 Wochen	5.658,77€	60%		Primär + Sekundär
Evolocumab 140mg	Repatha	6 Spritzen = 1.305,87€	2 Wochen	5.658,77€	60%		Primär + Sekundär
LP-Apherese#				53.000,00€	45%		Sekundär

***Bei allen Preisen sind einerseits kleinere Packungseinheiten oder Kombinationstherapien, aber andererseits auch Herstellerabschläge, Apothekenrabatte und ggf. Rabattverträge nicht berücksichtigt.**

*https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/ (günstigste Preise - besucht am 27.01.2024; für PCSK2H am 4.8.2024)

** https://leitlinien.dgk.org/files/2020_kommentar_dyslipdidaemie_ow.pdf und https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf

*** https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/leitfaden-cholesterinsenkung/inhalt/studiendaten#c21835

**** https://www.fachinfo.de/

https://www.springermedizin.de/ebm/hypercholesterinaemie/lipidapherese-zur-behandlung-der-ldl-hypercholesterinaemie-in-de/11015288

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153222/

In der mündlichen Anhörung führt die DEGAM ergänzend aus, dass eine Risikoschwelle < 10 % allenfalls für unter Fünfzigjährige herangezogen werden könnte, wenn für diese das Risiko sehr deutlich über dem allgemeinen Risiko, also oberhalb der 90-Prozent-Perzentile liege.

Die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)** und die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)** begrüßen die Änderung mit Verweis auf die ESC-Leitlinie34.

Die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)** plädiert für Position B, da sie sich auf die europäische Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) bezieht. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass die NICE-Leitlinie auf Kinder nicht gesondert eingeht. Wir weisen darauf hin, dass aktuell eine Aktualisierung der AWMF-Leitlinie „S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“ (AWMF-Register Nr.: 027-068) auf S3-Niveau in Arbeit ist. Die entsprechenden Empfehlungen sollten nach Fertigstellung berücksichtigt werden. Wir begrüßen die explizite Feststellung, dass die genannten Schwellenwerte nicht mit einer generellen Empfehlung für den Einsatz von Statinen ab den Werten einhergeht, sondern lediglich ermöglicht, dass nach einer ärztlichen Risikoabwägung für die jeweilige Patientin oder jeweiligen den Patienten Lipidsenker, auch über medizinisch begründetet Einzelfälle hinaus, ab dieser Risikoschwelle verordnungsfähig sind.

Die **Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie e.V.** und die **Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie e.V. (DGP + DGKliPha)** führen aus, dass atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (atherosclerotic cardiovascular disease - ASCVD) und deren klinische Manifestationen wie der akute Myokardinfarkt, die chronisch ischämische Herzkrankheit und der ischämische Insult weltweit die häufigsten Ursachen für die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung sind. Es besteht weitgehender Konsens, dass Cholesterin-reiche LDL und andere Apolipoprotein B (apoB)-enthaltende Lipoproteine, einschließlich very low-density Lipoproteine (VLDL) und deren Remnants, intermediär density Lipoproteine (IDL), und Lipoprotein(a) [Lp(a)], direkt an der Entwicklung der ASCVD beteiligt sind. Die wissenschaftliche Evidenz für die kausale Rolle von Low-density Lipoproteinen [LDL] für die Entwicklung von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen gilt ausgehend von genetischen, epidemiologischen und klinischen Studien als gesichert und ist in einem Konsensus-Papier der European Atherosclerosis Society zusammengefasst35.

2021 verstarben insgesamt 1.023.687 Menschen in Deutschland, davon 19.5% an den 5 häufigsten Herzkreislauferkrankungen. Die chronisch ischämische Herzkrankheit (häufigste Todesursache in Deutschland) und der akute Myokardinfarkt (Rang 4) sind in der Todesursachenstatistik 2021 an vordersten Stellen zu finden. Im Vergleich zu anderen

34 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. (2020): 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 41: 111-188

35 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the european atherosclerosis society consensus panel. Eur Heart J 2017; 38: 2459-72.

westlichen Industrienationen hat Deutschland eine der höchsten altersstandardisierten Sterblichkeitsraten durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Kausale und modifizierbaren Risikofaktoren für die Entwicklung einer ASCVD sind neben erhöhten Apolipoprotein-B-enthaltende Lipoproteinen (LDL), Nikotinkonsum in Form von Tabakwaren jeglicher Art, erhöhter Blutdruck und Diabetes mellitus. Insbesondere in der Primär- aber auch in der Sekundär-Prävention kommen neben dem Nikotinverzicht als weitere Lifestyle-Maßnahmen, die der Patient / die Patientin einbringen muss, eine Umstellung der Ernährung (niedriger Gehalt an gesättigten Fettsäuren mit Bevorzugung von Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Fisch), eine Gewichtsreduktion und eine Steigerung der körperlichen Aktivität hinzu.

Die DGP und die DGKliPha unterstützen die vorgeschlagenen Änderungen der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse der Anlage III – Nummer 35 (Lipidsenker) entsprechend dem vorgelegten Entwurf vom 25. Juni 2024. Hinsichtlich der Anpassung der Risikoschwelle schließen wir uns der Position A an.

In der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Dyslipidämien[34] wird das Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 10 Jahren mit dem SCORE-System ausgehend von Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischem Blutdruck und Gesamtcholesterin abgeschätzt. Das SCORE-System ist nicht für Personen mit gesicherter kardiovaskulärer Erkrankung, Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2), chronischer Nierenerkrankung, familiärer Hypercholesterinämie oder sehr hohen individuellen Risikofaktoren gedacht, da diese aufgrund der klinischen Charakteristika ein hohes bzw. sehr hohes Risiko für ein tödliches/nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis haben. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko wird bei einem berechneten SCORE-Wert ≥ 5 % und < 10 % definiert. Bei Patienten mit hohem Risiko wird mit einer Klasse IA-Empfehlung eine LDL-C-Senkung von ≥ 50 % vom Ausgangswert und ein LDL-C-Zielwert von < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) empfohlen.

Die im Jahr 2021 publizierte ESC-Leitlinie zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen in der klinischen Praxis[13] verwenden das SCORE2- bzw. SCORE2-OP System zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für eine tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis für Personen ohne ASCVD und ohne Diabetes mellitus im Alter von über 40 Jahren. In diesem System wird für Personen ohne Diabetes mellitus, ohne chronische Nierenerkrankungen, ohne genetisch bedingter Lipidstoffwechselstörung und ohne Hypertonus ein hohes Risiko definiert als SCORE2 zwischen 2.5 und <7.5% für Personen unter 50 Jahren, als SCORE2 5 bis <10% für Personen zwischen 50 und 69 Jahren und als SCORE2-OP 7.5 bis <15% für Personen >70 Jahren. Eine Therapie mit Lipidsenkern wird mit einer Klasse IIa-Empfehlung in der Primärprävention empfohlen.

Von daher besteht weitgehende Übereinstimmung mit den im Entwurf zitierten US-amerikanischen Leitlinien[24,25] und der daraus in der Position A empfohlenen Absenkung der Risikoschwelle in Anlage III Nummer 35 (Lipidsenker) auf 7,5 %. Der Verzicht auf eine formale Altersbeschränkung ist unter Berücksichtigung der in den Zulassungen der Arzneimittel aus der Gruppe der Lipidsenker (Statine, PCSK9-Antikörper) genannten Anwendungsgebiete auch bei Kindern und Jugendlichen sinnvoll. Die Bedeutung einer frühzeitigen LDL-Cholesterin-senkenden Therapie neben Maßnahmen zur Gewichtsreduktion bereits im Kindesalter zur Reduktion des Risikos für atherosklerotische Erkrankungen im Erwachsenenalter wird in einer aktuellen Publikation belegt.36

Die **Amgen GmbH (Amgen)** begrüßt die vorgeschlagenen Änderungen der AM-RL, da die Lipidsenker durch die oben beschriebenen Anpassungen der Verordnungseinschränkung nun einer größeren Anzahl an betroffenen Patient:innen mit eindeutiger Therapienotwendigkeit zur Verfügung stehen. Das Absenken der Risikoschwelle auf 10 % bzw. 7,5 %, ohne gleichzeitig

36 Kartiosuo N, Raitakari OT, Juonala M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and adulthood and cardiovascular disease in middle age. JAMA Network Open 2024; 7: e2418148-e.

bestehende Altersbeschränkung, ermöglicht eine Verordnung der Lipidsenker bereits für Patient:innen mit einem deutlich geringeren Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) als zuvor und gewährleistet somit nicht nur in medizinisch begründeten Einzelfällen, sondern auch bei gefährdeten Patient:innen eine adäquate Behandlung. Eine der zur geplanten Änderung der AM-RL herangezogenen Leitlinien ist die des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), welche jedoch auf dem Versorgungskontext in Großbritannien basiert37. Aus Sicht von Amgen stellt die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) die für den deutschen Versorgungskontext relevantere Leitlinie dar[13]. [...] So beruhen die Empfehlungen der NICE-Leitlinie vorwiegend auf dem Versorgungskontext und der Evidenzlage in Großbritannien, weshalb eine Übertragbarkeit auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext unklar ist. Die ESC-Leitlinie hingegen beruht auf Expert:innen-Empfehlungen hinsichtlich des europäischen Versorgungskontexts, u. a. aus Deutschland, und ist daher auch auf die deutsche Gesundheitsversorgung übertragbar. Mit Berücksichtigung der Empfehlungen der Expert:innen, die Patient:innen mit entsprechenden Erkrankungen routinemäßig behandeln, ist zudem eine hohe Patientenrelevanz und Aktualität der Leitlinien-Empfehlungen gewährleistet.

Der Systematic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2) ist ein geeignetes und wie auch in der ESC-Leitlinie empfohlenes und vielfach angewendetes Vorhersageinstrument. Mit diesem in diversen europäischen Ländern validierten Instrument, welches auch bereits im deutschen Praxisalltag etabliert ist, kann das 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis der Patient:innen hinreichend abgeschätzt werden[14]. So wird in der ESC-Leitlinie ebenfalls die Behandlung mit Statinen bei Patient:innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen, d. h. bereits bei einem SCORE2 von ≥ 7,5 %. Diese Empfehlungen der ESC-Leitlinie sind hinsichtlich der Risikoschwellen vergleichbar mit den Empfehlungen der unter Position A aufgeführten US-amerikanischen Leitlinie, jedoch aufgrund der zugrundeliegenden europäischen Empfehlungen und des verwendeten Vorhersageinstruments für den deutschen Versorgungskontext relevanter.

Amgen begrüßt die vorgeschlagene Änderung der Reduktion der Risikoschwelle auf ≥ 7,5% ohne Altersbeschränkung unter Position A. Besonders jüngere Patient:innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko profitieren von einer frühen und adäquaten Behandlung zur Minimierung ihres Lebenszeitrisikos für kardiovaskuläre Ereignisse.

Vorgeschlagene Änderung: Die ESC-Leitlinie stellt aus Sicht von Amgen die geeignetere Leitlinie als die NICE-Leitlinie dar. Insbesondere die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sowie die Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis mit Hilfe eines geeigneten, validierten und bereits in Deutschland etablierten Vorhersageinstruments (SCORE2) zeichnen die Empfehlungen der ESC-Leitlinie aus. Daher ist die ESC-Leitlinie heranzuziehen, die zudem in starkem Einklang mit den Empfehlungen der US-amerikanischen Leitlinie steht.

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi) begrüßt [daher] die Präzisierung der Risikoklassifizierung in der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35 Lipidsenker, die den an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten sowie den medizinischen Einrichtungen Verordnungssicherheit in Anlehnung an die Risikoklassifizierung vermittelt.

Der Schwellenwert in der AM-RL Anlage III Nr. 35 von 20 % (10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) schließt jüngere Erwachsene mit erhöhtem kardiovaskulärem Lebenszeitrisiko bei niedrigem geschätztem Kurzzeitrisiko aus.

37 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2023): Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Daiichi Sankyo begrüßt auch vor dem Hintergrund der im vorgelegten Referentenentwurf "Gesundes-Herz-Gesetz"38 vorgesehenen Verbesserung der kardiovaskulären Risikoprävention die Absenkung der Risikoschwelle und den damit verbundenen möglichen Einsatz von Statinen ab dieser Schwelle nach ärztlichem Ermessen.

MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) hält bezüglich der Leitlinienempfehlungen zur Risikobestimmung eines hohen kardiovaskulären Risikos eine Absenkung der Risikoschwelle als klinisch angezeigt und sinnvoll. In Abwägung der beiden Vorschläge ist Position B aus unserer Sicht zielführender, da mehr klinisch relevante Risikofaktoren miteinbezogen werden und die zu Grunde liegenden Kohortenstudien mit Großbritannien einen engeren Bezug zu dem deutschen Versorgungskontext haben als die verwendeten amerikanischen Kohorten der Position A. Der Vollständigkeit halber wollen wir noch auf den in den tragenden Gründen auf S. 4 genannten SCORE 2 der ESC hinweisen, der aus unserer Sicht ebenfalls eine valide Alternative darstellt und sich vor allem aufgrund des Einbezuges von deutschen Kohorten für die Risk Equation Modelle im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anbietet.

Die **Novartis Pharma GmbH (Novartis)** führt aus, dass die Änderung der AM-RL hinsichtlich der Ereignisrate/10 Jahre vorsieht, diese von 20 % auf entweder (A) 7,5 % oder (B) 10 % herabzusenken. Diese Anpassungen erfolgen auf Basis aktueller US-amerikanischer Leitlinienempfehlungen und der Leitlinie des NICE. Dadurch werden Lipidsenker nach ärztlicher Risikoabwägung auch über medizinisch begründete Einzelfälle hinaus ab der jeweiligen Risikoschwelle verordnungsfähig. Die Novartis Pharma GmbH erachtet insbesondere eine Reduktion der Ereignisrate/10 Jahre auf < 7,5 % und > 5 % als sinnvoll.

In der europäischen Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien werden Patienten ab einer Ereignisrate von < 10 % und ≥ 5 %/10 Jahre als Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko klassifiziert. Zusätzlich wird empfohlen, bei Patienten mit hohem Risiko und einem Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Spiegel über 70 mg/dl (1,8 mmol/l) eine medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung in Betracht zu ziehen (Empfehlungsgrad IIa). Statine sollen insbesondere auch bei älteren Patienten über 75 Jahren mit hohem bis sehr hohem Risiko in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad IIb) und werden bei Frauen mit hohem Risiko explizit zur Primärprävention empfohlen[34]. In der europäischen Leitlinie zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen wird bereits eine Ereignisrate von 2,5 % bis < 7,5 % als hohes Risiko definiert[13]. Basierend auf den europäischen Leitlinien ist somit bereits eine Ereignisrate von < 10 % ein Merkmal für hohes kardiovaskuläres Risiko. In der Änderung der AM-RL erscheint somit die Senkung der Ereignisrate von 20 % auf < 7,5 % und > 5 % sinnvoll.

Bewertung:

Der Argumentation von AkdÄ und DEGAM wird in weiten Teilen gefolgt und die Risikoschwelle in Anlage III Nummer 35 grundsätzlich auf 10 % Ereignisrate/ 10 Jahre abgesenkt. Die Empfehlung des NICE wird durch die Ergebnisse der zitierten Studie Chou**Fehler! Textmarke nicht definiert.** unterstützt.

Die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie stellen keine adäquate Grundlage für eine Konkretisierung des Anspruchs im Sinne der Primärprophylaxe dar. Nach den Standards der evidenzbasierten Medizin hat eine umfassende Recherche und methodische Bewertung aller in diesem Zusammenhang zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Quellen und Arzneimitteln zu erfolgen. Die den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zugrunde liegende Literaturrecherche genügt nicht den methodischen Anforderungen, da keine Informationen zur Durchführung einer

38 BMG. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Herzgesundheit (Gesundes-Herz-Gesetz – GHG), Referentenentwurf des Bundesministeri-ums für Gesundheit vom 14. Juni 2024. V verfügbar unter URL: Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Herzgesundheit (Gesundes-Herz-Gesetz– GHG) (bundesgesundheitsministerium.de) (letzter Zugriff 24.07.2024).

systematischen Suche der Evidenz vorliegen. Diese Leitlinien werden deshalb regelmäßig nicht in den Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses berücksichtigt. Der validierte Risikokalkulator SCORE2[14] kann dennoch grundsätzlich zur Risikoabschätzung verwendet werden.

In Anlage III Nummer 35 werden weiterhin keine Vorgaben zur Verwendung bestimmter Risikokalkulatoren zur Risikoabschätzung aufgenommen. Durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt ist ein passender Risikokalkulator auszuwählen.

Bei der Regelung in Anlage III Nummer 35 handelt es sich nicht um eine Verordnungsempfehlung, sondern um eine Regelung, die die Verordnung von Lipidsenkern in bestimmten Fällen ermöglicht. Insofern werden die von Seiten der AkdÄ und DEGAM vorgeschlagenen Altersgrenzen nicht in die Richtlinie aufgenommen. Inwiefern die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt bei entsprechend jüngeren oder älteren Patientinnen und Patienten Lipidsenker verordnet, ist von ihr bzw. ihm im medizinischen Einzelfall zu entscheiden. Ebenso werden keine Vorgaben zur Auswahl bestimmter lipidsenkender Therapien oder bestimmter Wirkstärken aufgenommen. Die Auswahl der Arzneimittel liegt ebenfalls in der Verantwortung der verordnenden Ärztin bzw. des verordnenden Arztes.

In ihrer Stellungnahme führt die DEGAM aus, dass eine Risikoschwelle < 10 % für unter Fünfzigjährige herangezogen werden könnte, wenn für diese das Risiko sehr deutlich über dem allgemeinen Risiko der Altersgruppe liegt. In den Empfehlungen der NICE-Leitlinie wird eine Unterschätzung des Risikos bei bestimmten risikoverstärkenden Erkrankungen beschrieben und auch unterhalb einer Risikoschwelle von 10 % Ereignisrate/ 10 Jahre eine Abwägung hinsichtlich einer Behandlung mit Lipidsenkern vorgesehen, wenn bestimmte risikoverstärkende Erkrankungen vorliegen. Davon ausgehend wird in Nummer 35 eine Ergänzung dahingehend aufgenommen, dass ein hohes kardiovaskuläres Risiko bei einer Ereignisrate/10 Jahre < 10 % vorliegen kann, wenn bestimmte risikoverstärkende Erkrankungen vorliegen.

Dem Einwand, dass der Anspruch auf Versorgung mit Lipidsenkern an die ärztliche Versorgungskapazität anzupassen ist, wird nicht gefolgt. Die ärztliche Versorgungskapazität stellt grundsätzlich kein Kriterium dar, das mit Blick auf den Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln durch die GKV berücksichtigt werden könnte.

Gemäß § 8 Arzneimittel-Richtlinie haben Lebensstilmodifikationen Vorrang vor einer Verordnung von Arzneimitteln. Insofern ist die Aufnahme entsprechender Vorgaben in Anlage III Nummer 35 entbehrlich und es werden keine neuen Dokumentationspflichten aufgenommen.

Zu den Einwänden zu einem erhöhten Risiko aufgrund von Diabetes mellitus oder chronischer Nierenerkrankungen siehe Bewertung 2. Einwand. Zu Zielwertstrategien siehe Bewertung 5. Einwand.

2. Einwand: Risiko aufgrund chronischer Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus

Die **AkdÄ** führt wie folgt aus:

Diabetes mellitus: In Metaanalysen wurde das Ausmaß der RRR nicht durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus beeinflusst[39,40]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate lag in einer Analyse der CTT bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus höher als bei Patientinnen und

39 Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371(9607):117–25. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.

40 Vries FM de, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. Drugs 2012; 72(18):2365–73. doi: 10.2165/11638240-000000000-00000.

Patienten ohne Diabetes mellitus (11,8 % vs. 8,3 % bei einer medianen Studiendauer von 4,3 Jahren). Entsprechend war die absolute Risikoreduktion (ARR) durch Statine bei Personen mit Diabetes mellitus etwas größer als bei Personen ohne Diabetes mellitus (2,6 % vs. 1,6 %). Der Diabetes mellitus ist jedoch kein „KHK-Äquivalent“. Die kardiovaskuläre Ereignisrate war bei Patientinnen und Patienten der Primärprävention mit Diabetes mellitus nur halb so hoch wie bei Patientinnen und Patienten der Sekundärprävention ohne Diabetes mellitus (11,8 % vs. 23,5 %)[39]. In die kardiovaskuläre Ereignisrate der CTT-Analyse flossen nicht-tödliche Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kardiovaskuläre Todesfälle und koronare Revaskularisationen ein. Es liegen keine Ereignisraten zu den kombinierten Endpunkte Myokardinfarkte/ Schlaganfälle (entsprechend arriba) oder Myokardinfarkte/ Schlaganfälle/ kardiovaskuläre Mortalität (entsprechend SCORE2) vor.

Die Übertragbarkeit der ermittelten kardiovaskulären Ereignisrate auf die heutige Zielgruppe in der Versorgung ist fraglich. Insbesondere lag der mittlere Blutdruck der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer mit Diabetes mellitus bei 149/84 mmHg[39]. Die Studienteilnehmer erhielten somit keine dem heutigen Standard entsprechende Begleittherapie. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die kardiovaskuläre Ereignisrate der Studienteilnehmer höher lag als in der Zielgruppe der Versorgung. Auch bezüglich des Geschlechterverhältnisses (deutliche Unterrepräsentation von Frauen) erscheint die Studienpopulation nicht repräsentativ. Zudem entsprach die Diagnostik des Diabetes mellitus zumindest teilweise nicht den aktuellen Kriterien (Schwellenwert für den Nüchtern-Blutzuckerwert ≥ 7,8 mmol/l entsprechend der WHO-Definition von 1985). Aus Sicht der AkdÄ sollte der Risikofaktor Diabetes mellitus gemeinsam mit anderen etablierten Risikofaktoren in die Gesamtbewertung des kardiovaskulären Risikos miteinbezogen werden. Das Risikobewertungsmodell arriba ermöglicht dies unter Berücksichtigung der durchschnittlichen HbA_{1c}-Einstellung des vergangenen Jahres.

Chronische Niereninsuffizienz (CKD): Die geplante Änderung der AM-RL definiert nicht, für welche Stadien der CKD die Verordnungsfähigkeit von Statinen gegeben sein soll. Bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz ist ein Nutzen der Statintherapie nicht belegt. In der Studie AURORA[23] wurde Rosuvastatin 10 mg bei Personen mit Dialyse untersucht. Die kardiovaskuläre Ereignisrate unterschied sich nicht signifikant zwischen Rosuvastatin und Placebo (Rosuvastatin vs. Placebo: Gesamtpopulation 9,2 % vs. 9,5 %; ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung 6,9 % vs. 7,0 %). In einer Analyse der CTT41 bestand bereits bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ein deutlich verminderter, nicht mehr signifikanter Effekt der Statintherapie auf kardiovaskuläre Endpunkte (eGFR < 30 vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²: RRR 13 % vs. 26 %). Bei dieser Patientenpopulation ist zudem von einer erhöhten Vulnerabilität für unerwünschte Wirkungen der Pharmakotherapie auszugehen. Aus Sicht der AkdÄ besteht deshalb in der Primärprävention bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² im Allgemeinen kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der Statintherapie.

Die meisten Personen mit CKD weisen in Risikobewertungsmodellen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf, da eine reduzierte Nierenfunktion häufig mit Hypertonie und Diabetes mellitus – das heißt mit etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren – assoziiert ist. Es liegen keine ausreichenden Studiendaten zu Personen mit CKD vor, die weder aufgrund ihrer Blutdruckeinstellung noch eines Diabetes mellitus ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Kohortenstudien weisen darauf hin, dass die Ätiologie der CKD die Höhe des kardiovaskulären Risikos wesentlich beeinflusst. So hatten Personen mit autoimmun bedingter Nephritis beispielsweise in einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie ein

41 Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu M et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(10):829–39. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.

deutlich geringeres kardiovaskuläres Risiko als Personen mit diabetischer Nephropathie42. Zudem führen auch physiologische Alterungsprozesse zu einer Abnahme der eGFR. Würde die Abnahme der eGFR ohne Altersadjustierung als hinreichende Indikation für Statine gelten, fiele ein Großteil der älteren Bevölkerung in den Indikationsbereich für Statine43. Gerade für diese Patientengruppe ist aber ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Primärprävention nicht gesichert (siehe auch oben: fehlender Nutzennachweis bei Personen über 70 Jahren).

Zusammenfassend ist aus Sicht der AkdÄ das alleinige Vorhandensein einer CKD ohne Differenzierung nach Stadium und Ätiologie ungeeignet, um die Indikation für eine Statintherapie in der Primärprävention zu stellen.

In der mündlichen Anhörung führt die AKdÄ ergänzend aus, dass der größte Teil der Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zahlreiche weitere Risikofaktoren habe, sodass das Risiko für Menschen in diesem Bereich, egal, welcher Risikorechner eingesetzt wird, deutlich über 10 % läge.

Die **DEGAM** führt zur „chronischen Nierenkrankheit“ wie folgt aus:

Für die meisten Personen mit einer chronischen Nierenkrankheit ergibt sich die Statin-Indikation aus den ohnehin in allen Risikorechnern verwendeten Risikofaktoren – die Berücksichtigung der chronischen Nierenkrankheit führt bei Älteren mit physiologischer Abnahme der eGFR ohne kardiovaskuläre Erkrankung zur Übertherapie. Daher sollte die CKD als einer von vielen Risikofaktoren nicht gesondert berücksichtig werden.

Es ist richtig, dass Menschen mit CKD ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Das hängt stark damit zusammen, dass eine CKD zum großen Teil von denselben Risikofaktoren beeinflusst wird wie kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die physiologische Abnahme der eGFR von ca. 1-2 ml /Jahr ist statistisch kaum von erkrankungsbedingten Veränderungen zu unterscheiden - ein großer Teil älterer Pateinten mit eGFR < 60 ml/min ist einfach nur alt, aber nicht krank. Gerade für diese Personengruppe gibt es aber keine Evidenz zum Nutzen eines Statins in der Primärprävention.44 Ein Cochrane-Review kommt zu dem Schluss, dass Statine keinen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion haben, aber das kardiovaskuläre Risiko senken.45 Die Berücksichtigung der Nierenfunktion bei der Risikoschätzung führt zu keiner relevanten Verbesserung der Risikoschätzung.46 Die für Deutschland validierten Risikoschätzer berücksichtigen die Nierenfunktion nicht.

Siehe hierzu die aktuelle S3-Leitlinie der AWMF („Versorgung von Patienten mit nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz“):47

Empfehlung: *„Die Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren mit Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen entspricht den Empfehlungen für Patienten ohne CKD. (A, TIa)“*

42 O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayer WC. Cause of kidney disease and cardiovascular events in a national cohort of US patients with end-stage renal disease on dialysis: a retrospective analysis. Eur Heart J 2019; 40(11):887–98. doi: 10.1093/eurheartj/ehy422.

43 Weckmann G, Chenot J-F, Stracke S. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-048; DEGAM-Leitlinie Nr. 22. Berlin; 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf.

44 Marcellaud E, Jost J, Tchalla A et al. Statins in Primary Prevention in People Over 80 Years. Am J Cardiol 2023; 187: 62–73.

45 Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Cashmore BA, Saglimbene VM, Krishnasamy R, Lambert K, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Nov 29;11(11):CD007784.

46 Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, Sang Y, Ballew SH, Grams ME et al. Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. Eur J Prev Cardiol 2023; 30(1):8–16.

47 https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf

Begründung: *„…Es ist wahrscheinlich, dass der Zusammenhang zwischen CKD und dem erhöhten kardiovaskulären Risiko nicht rein kausal bedingt ist, sondern dass die CKD durch Vergesellschaftung mit anderen kardiovaskularen Risikofaktoren, wie Dyslipidämie, Bluthochdruck, Rauchen und Diabetes auch einen Marker für schlechtere kardiovaskuläre Gesundheit darstellt ...“*

„… In validierten Instrumenten zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos, wird die Nierenerkrankung bei der Risikokalkulation nicht berücksichtigt, weil diese zur Prädiktionsgüte der Risikovorhersage relativ wenig beiträgt. Daher wird auch bei CKD die Verwendung eines der etablierten kardiovaskulären Risikoscores empfohlen…“

Die Statin-Verordnung bei CKD sollte mit einem in Deutschland validierten Risikoschätzer erfolgen. Eine gesonderte Berücksichtigung oder Ausnahme für Menschen mit CKD ist nicht sinnvoll und könnte insbesondere bei älteren Menschen zu einer nicht evidenzbasierten Ausweitung der Therapieindikation führen.

Die DEGAM führt zu „Diabetes mellitus Typ 1“ wie folgt aus:

Aus der S3 Leitlinie Diabetes 148**:**

„…Neben der glykämischen Stoffwechsellage sind bei Typ-1-Diabetes die weiteren allgemein bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren zu beachten.

Die Studienlage zu Zielwerten z. B. bezüglich Blutdruck und LDL-Cholesterin bei Typ-1-Diabetes ist jedoch nicht ausreichend, um spezifische evidenzbasierte Empfehlungen zu geben. Interventionsstudien, die einen realen Nutzen oder Schwellenwerte z. B. einer besonders ambitionierten Statintherapie definieren würden, liegen bei Typ-1-Diabetes nicht vor. Die publizierten Daten beziehen sich in der Regel auf Menschen mit Typ-2-Diabetes…

… Grundlage der Diskussion individueller Zielwerte sollte die Höhe des individuellen kardiovaskulären Risikos sein. Im Gegensatz zu Menschen ohne Diabetes oder für Menschen mit Typ-2-Diabetes ist für Typ-1-Diabetes noch kein validierter Risikorechner verfügbar…

… Vorerst ist pauschal von einem im Vergleich zu Stoffwechselgesunden leicht erhöhten absoluten bzw. deutlich erhöhten relativen Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen auszugehen. Das erhöhte Risiko egalisiert sich zunehmend mit steigendem Lebensalter. Letztlich muss auch bei Typ-1-Diabetes immer das Gesamtrisiko, das sich aus mehreren Faktoren zusammensetzt, erfasst werden…“

Bei Diabetes Typ I mit Albuminurie sollte ein ca. 3-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko angenommen und ggfs. eine Behandlung mit Statinen empfohlen werden (Expertenkonsens der S3-LL Diabetes 1). Ohne Albuminurie gilt die Berechnungsmethode wie bei Personen mit Diabetes 2.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt die DEGAM ergänzend aus, dass ein Typ-1-Diabetes mit Mikroalbuminurie mit einem Risiko > 10 Prozent verbunden sei.

Umgang mit unter 50-jährigen:

Liegt ein gegenüber dem Altersdurchschnitt deutlich erhöhtes (> 90%-Perzentile) kardiovaskuläres Risiko vor, das demzufolge auch zu einem sehr hohen Lebenszeitrisiko führt, kann auch eine Kostenübernahme bei einem aktuellen 10-Jahres-Risiko ab 7,5% erfolgen.

Die DEGAM führt zu „Diabetes mellitus Typ 2“ wie folgt aus:

Das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetes 2 ist in der Regel durch begleitende klassische Risikofaktoren stärker erhöht als durch den Diabetes selbst.49

48 https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/therapie-des-typ-1-diabetes
49 https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1299 (besucht am 27.7.2024)

Allerdings ist das diabetes-assoziierte Risiko von der Höhe des durchschnittlichen HbA1c abhängig.[50,51]

Siehe hierzu die Empfehlungen von DEGAM, AkdÄ und DGP in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie zur Diagnostik und Behandlung des Diabetes 2.[52]

- *Strategie der festen Dosis, keine Zielwertorientierung*
- *Statintherapie anbieten bei kardiovaskulärem Gesamtrisiko > 20%/10 Jahre*
- *Statintherapie nach individueller Beratung erwägen bei absolutem Gefäßrisiko 10-20%/10 Jahre und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko*

<u>Für Personen mit Diabetes 2 sollte eine Berechnung mit einem Risiko-Kalkulator unter Berücksichtigung des durchschnittlichen HbA1c-Wertes erfolgen.</u>

Aus Sicht von **Daiichi** sind die Ergänzungen von kardiovaskulären Risikoerkrankungen im ersten Spiegelstrich, d. h. Spezifizierung der kardiovaskulären Sekundärprävention mit chronischer Nierenerkrankung, Diabetes mellitus sowie familiäre Hypercholesterinämie zielführend.

Vorgeschlagen wird, die genannten Ausnahmen unter dem ersten Spiegelstrich sowie KHK mit „klinisch oder bildgebend“ und cerebrovaskuläre Manifestation mit „Schlaganfall und TIA“[53] zu ergänzen.

Vorgeschlagene Änderung im ersten Spiegelstrich:

- ausgenommen bei bestehenden kardiovaskulären oder risikoäquivalenten Erkrankungen
    i. KHK – klinisch oder bildgebend
    ii. cerebrovaskuläre Manifestation – Schlaganfall und TIA
    iii. pAVK
    iv. Familiäre Hypercholesterinämie
    v. Diabetes mellitus
    vi. Chronische Nierenerkrankung

Für die quantitative Berechnung des kardiovaskulären Risikos stehen Risikokalkulatoren zur Verfügung, denen epidemiologische Untersuchungen mit unterschiedlichen Populationen zugrunde liegen. Die verfügbaren Risikokalkulatoren berücksichtigen vor allem die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Cholesterin, Bluthochdruck und Rauchen. Daher beschränkt sich die Verwendung von Risikokalkulatoren auf Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre oder risikoäquivalente Erkrankungen.[53]

Das kardiovaskuläre Risiko nimmt mit Dauer und Schwere der Erkrankungen, wie z. B. Diabeteserkrankung oder Nierenerkrankung zu. Daher könnten Risikokalkulatoren, die Risikoerkrankungen berücksichtigen, zu einer Risikounterschätzung bei den betreffenden Patienten führen. Eine Risikoklassifikation bei Patienten mit Risikoerkrankungen sollte aus Sicht von Daiichi Sankyo bevorzugt über die entsprechenden Erkrankungen im ersten Spiegelstrich erfolgen.

50 Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, u. a. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 21. September 2004;141(6):421–31
51 Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, Gaziano JM, Ridker PM, Cook NR. Cardiovascular risk prediction in diabetic men and women using hemoglobin A1c vs diabetes as a high-risk equivalent. Arch Intern Med. 2011;171(19):1712–8
52 https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf (besucht am 27.7.2024)
53 KBV (2020). Fragen und Antworten Anlage III Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Verfügbar unter URL: Fragen und Antworten zur Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (kbv.de) (letzter Zugriff 24.07.2024).

MSD unterstützt den Ansatz, die Verordnungsfähigkeit von Lipidsenkern auf besonders vulnerable Patientengruppen wie z.B. Patient:innen mit Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2, chronischer Nierenerkrankung [sowie familiärer Hypercholesterinämie] unabhängig von der individuellen Risikobestimmung per Risikokalkulator auszudehnen.

Novartis führt aus, dass sowohl die deutsche als auch die europäischen Leitlinien das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus betonen[13,34,61]. Die chronische Nierenerkrankung geht ebenfalls mit einem höheren kardiovaskulären Risiko einher[13,34]. Übereinstimmend mit dem G-BA wird bei Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz keine Notwendigkeit gesehen, das kardiovaskuläre Risiko mittels eines Risikokalkulators zu schätzen[13]. Die Novartis Pharma GmbH stimmt daher zu, dass bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Diabetes mellitus Typ 1 und 2 ein hohes kardiovaskuläres Risiko unabhängig von einem mittels Risikokalkulators erhobenen Risikos besteht. Die vorgeschlagene Ergänzung erscheint sinnvoll.

Bewertung:

Den Einwänden und der Argumentation der DEGAM und AkdÄ wird weitestgehend gefolgt.

Das Risiko für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus sollte grundsätzlich in die Gesamtbewertung des Risikos einbezogen werden und ein entsprechend geeigneter Risikokalkulator verwendet werden. Nur für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie besteht per se ein hohes kardiovaskuläres Risiko (s. o. Ausführungen DEGAM).

Eine chronische Nierenerkrankung geht regelhaft mit etablierten und in den Risikokalkulatoren berücksichtigten Risikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes mellitus einher, so dass für die betroffenen Patientinnen und Patienten bei Verwendung adäquater Risikokalkulatoren ein hohes kardiovaskuläres Risiko ermittelt wird.

Daher wird in die Regelung in Nummer 35 neben familiärer Hypercholesterinämie nur Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie als Indikation, die mit einem hohen kardiovaskulären Risiko unabhängig von einem mit einem Risikokalkulator erhobenen Risikowert einher geht, aufgenommen.

In medizinisch begründeten Einzelfällen kann die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt Lipidsenker auch weiterhin außerhalb der in Nummer 35 genannten Ausnahmetatbestände mit Begründung ausnahmsweise verordnen (§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V, § 16 Abs. 5 AM-RL).

Den von Daiichi vorgeschlagenen Ergänzungen im ersten Spiegelstrich in Nummer 35 wird nicht gefolgt, da die Konkretisierungen nicht erforderlich sind. Außerdem soll die Aufteilung in getrennte Regelungen für „bestehende vaskuläre Erkrankungen“ und bei „hohem kardiovaskulärem Risiko“ beibehalten werden.

3. Einwand: Familiäre Hypercholesterinämie

Die **AkdÄ** hat keinen Änderungsvorschlag. Sie führt aus, dass in der RCT WOSCOPS54 die Subgruppe der Studienteilnehmer mit LDL-C > 190 mg/dl eine mindestens doppelt so hohe kardiovaskuläre Ereignisrate (kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulären Todesfällen) als zuvor mittels Scores abgeschätzt (7,5 % kardiovaskuläre Ereignisse über eine mediane Studiendauer von 5 Jahren) hatte. Die etablierten Scores

54 Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. Circulation 2017; 136(20):1878–91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966.

erscheinen somit für diese Patientengruppe nicht anwendbar. Entsprechend den Empfehlungen der NICE-Leitlinie55 sollte eine genetische Diagnostik erfolgen, wenn Patientinnen und Patienten die Simon-Broome-Kriterien für eine mögliche oder gesicherte FH erfüllen oder sie einen Punktewert > 5 nach den Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Kriterien aufweisen. Zuvor sind sekundäre Formen der Hypercholesterinämie auszuschließen.

Die **DEGAM** stimmt der vorgeschlagenen Ausnahmeregelung für Personen mit homo- bzw. heterozygoter Hypercholesterinämie zu.

Bei Patienten mit einer stark ausgeprägten Cholesterinerhöhung liegt in der Regel ein so hohes absolutes Gefäßrisiko vor, dass Modifikationen des Lebensstils (Bewegung, Ernährung) allein nicht ausreichen und eine medikamentöse Behandlung (primär mit einem Statin) sinnvoll ist.

Die kardiovaskulären Risiken von heterozygoten und homozygoten familiären Hypercholesterinämien sind größer als durch die reine Hypercholesterinämie.

Bei LDL >195 mg/dl sollte eine Diagnostik auf familiäre Hypercholesterinämie erfolgen.

Eine einheitliche Definition der familiären Hypercholesterinämie (FH) gibt es derzeit nicht, international üblich sind die Kriterien des Dutch Lipid Network und die von Simon-Broome. Beide haben ähnliche Sensitivität und Spezifität (NICE[55]), aber die niederländischen diagnostischen Definitionen sind in Europa gebräuchlicher.

Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) ist selten (ca. 30.000 Fälle weltweit), führt zu kardiovaskulären Ereignissen im Kinder- und Jugendalter, und kann bei LDL Werten über 400mg/dl (10mmol/l) vermutet werden.56

Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) ist mit einer Prävalenz von mindestens 1:250-500 relativ häufig und ist definiert als Kombination von LDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) mit Xanthomen oder mit einer Familienanamnese für vorzeitige KHK (bei Männern vor dem 55 bzw. bei Frauen vor dem 60. Lebensjahr) [Klose57].

Personen mit heterozygoter FH zeigen eine Erhöhung des LDL-C von 190 bis > 450 mg/dL (4,9 bis > 10,3 mmol/L). Homozygote Merkmalsträger können ein LDL-C von 400 mg/dL (10,3 mmol/L) bis > 1 000 mg/dL aufweisen.

Eine Behandlung der familiären Hypercholesterinämie mit Statinen kann Herzinfarkte und Mortalität signifikant und relevant verhindern (siehe Tabelle 2).

Für die Behandlung mit Ezetimibe, Bempedoinsäure und PCSK-9 Hemmern liegen derzeit keine RCT zur Morbidität / Mortalität vor.

Tabelle 2 Vergleich Statine als Monotherapie vs. Placebo bei FH (nach Chou)	Qualität der Evidenz
Gesamtmortalität (RR 0,9 [95% KI 0,8-1])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,73 [95% KI 0,61-0,88])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR 0,46 [95% KI 0,37-0,59])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR 0,8 [95% KI 0,8 [0,7-0,91])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Inzidenter Diabetes mellitus (RR 1,25 ([95% KI 1,05-1,49])	moderat (⊕⊕⊕⊖)

55 National Institute for Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identifica-tion and management; NICE guideline CG71. London; 4.10.2019. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005.
56 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance
https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/25/2277/7148157. (besucht am 27.7.2024)
57 https://www.aerzteblatt.de/archiv/161185/Familiaere-Hypercholesterinaemie (besucht am 27.7.2024)

Die **DGKJ** begrüßt, dass für Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ein weiterer Ausnahmetatbestand in Nummer 35 aufgenommen wird. Die entsprechende Begründung teilen wir.

DGP + DGKliPha führen aus, dass die Aufnahme von chronischen Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus als Äquivalent für ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko dem aktuellen Stand unter anderem der [zuvor zitierten] ESC-Leitlinien entspricht.[13,34]

Aus Sicht von **Amgen** ist die Erweiterung der Verordnungsfähigkeit der Lipidsenker auf Patient:innen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) ebenfalls zu begrüßen. So besteht für unbehandelte Patient:innen mit FH ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wobei auch jüngere Patient:innen betroffen sein können58. Laut Tragenden Gründen des G-BA kann das kardiovaskuläre Risiko für diese Patient:innen jedoch nicht sicher abgeschätzt werden. [...] Amgen teilt diese Auffassung und wendet ein, dass mit dem Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCN-Score) und den Simon-Broome-Kriterien zwei Instrumente vorliegen, um FH-Patient:innen zu diagnostizieren, wobei die Diagnose der essentielle Schritt zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos der Betroffenen darstellt.

Beim DLCN-Score werden die Familienanamnese, die persönliche Anamnese, die körperliche Untersuchung, die LDL-Cholesterin-Werte sowie die Genetik der Patient:innen analysiert und die jeweils höchste Punktzahl der Kategorien addiert. Je nach erreichter Punktzahl kann von einer sicheren, wahrscheinlichen oder möglichen FH-Diagnose ausgegangen werden[58].

Die Simon-Broome-Kriterien der FH basieren auf klinischen und genetischen Daten sowie der Familienanamnese der Patient:innen[55]. So müssen die Patient:innen für eine gesicherte FH-Diagnose Gesamtcholesterin-Werte > 7,5 mmol/l bei Erwachsenen bzw. > 6,7 mmol/l bei Kindern / Jugendlichen und LDL-Cholesterin-Werte > 4,9 mmol/l bei Erwachsenen bzw. > 4,0 mmol/l bei Kindern / Jugendlichen aufweisen und zusätzlich tendinöse Xanthome bei sich selbst oder bei Verwandten ersten oder zweiten Grades aufzeigen. Alternativ gilt die FH-Diagnose als gesichert, wenn der Nachweis einer funktionellen Mutation des LDL-Rezeptors, des familiären Apolipoprotein-B100 oder des Proprotein-Convertase-Subtilisin / Kexin Typ 9 (PCSK9) vorliegt. Für eine mögliche FH-Diagnose laut Simon-Broome-Kriterien sind die Patient:innen durch die bereits beschriebenen erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Werte charakterisiert und entweder ist ein Herzinfarkt bei mindestens einem Verwandten zweiten Grades < 50. Lebensjahr oder ersten Grades < 60. Lebensjahr aufgetreten oder die Patient:innen weisen eine Familienanamnese mit deutlich erhöhtem Cholesterin bei Verwandten ersten oder zweiten Grades auf.

Die Anwendung der DLCN- und Simon-Broome-Kriterien zur Diagnose von FH-Patient:innen ist in Europa etabliert und beide Instrumente werden bereits im Rahmen der FH-Diagnostik in Deutschland angewandt59. FH-Patient:innen weisen eine höhere Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen auf als nicht-Betroffene60. Daher ist eine adäquate Diagnose der Patient:innen mit FH von besonderer Bedeutung, um auch das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis der Patient:innen abzuschätzen.

Vorgeschlagene Ergänzung: Als geeignete Instrumente zur Diagnose von FH-Patient:innen und um einen Beitrag zur Abschätzung des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis zu erbringen, sind der DLCN-Score und die Simon-Broome-Kriterien ergänzend aufzunehmen.

58 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J; 34(45):3478-90a.
59 Rieck L, Bardey F, Grenkowitz T, Bertram L, Helmuth J, Mischung C, et al. (2020): Mutation spectrum and polygenic score in German patients with familial hypercholesterolemia. Clin Genet; 98(5):457-67.
60 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG (2012): Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab; 97(11):3956-64.

MSD unterstützt den Ansatz, die Verordnungsfähigkeit von Lipidsenkern auf besonders vulnerable Patientengruppen wie z.B. Patient:innen mit [Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2, chronischer Nierenerkrankung sowie] familiärer Hypercholesterinämie unabhängig von der individuellen Risikobestimmung per Risikokalkulator auszudehnen.

Novartis führt aus, dass in der vorliegenden Änderung der AM-RL zu Nummer 35 (Lipidsenker) nun zusätzlich die Verordnung von Lipidsenkern bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie von der Verordnungseinschränkung ausgenommen wird. Novartis stimmt zu, dass diese Patienten von der Verordnungseinschränkung ausgenommen werden sollten. Auch in der deutschen S3-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention wird bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie eine lipidsenkende Therapie, insbesondere mit Statinen, empfohlen (Empfehlungsgrad B)61. Die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zu familiärer Hypercholesterinämie empfiehlt ebenfalls die Behandlung mit Statinen[55].

Bewertung:

Vor dem Hintergrund, dass familiäre Hypercholesterinämie, wie von den Stellungnehmenden ausgeführt, mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einhergeht, wird die Ausnahmeregelung für familiäre Hypercholesterinämie in den Klammerzusatz zur Konkretisierung des hohen kardiovaskulären Risikos aufgenommen.

Aus den zustimmenden Stellungnahmen ergibt sich ansonsten kein Änderungsbedarf. Vorgaben für Instrumente zur Diagnostik werden nicht in die Regelung aufgenommen. Die Auswahl geeigneter diagnostischer Instrumente liegt in der Verantwortung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte.

4. Einwand: Ausnahmeregelung für Patientinnen und Patienten mit hohen Werten von Lipoprotein(a)

Novartis führt aus, dass die europäische Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien darauf hinweist, dass hohe Werte von Lipoprotein(a) ≥ 180 mg/dl (≥ 430 nmol/l) mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko einhergehen. Dieses sei vergleichbar mit dem Risiko bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie[34]. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollten somit auch Patienten mit hohen Lipoprotein(a)-Werten von der Verordnungseinschränkung, ähnlich wie Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, ausgenommen werden. [...]

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt die **DEGAM** aus, dass es noch keine international anerkannten Grenzen für Lipoprotein(a) gebe und es verfrüht sei, dazu irgendeine Aussage zu treffen.

Bewertung:

Dem Einwand von Novartis wird nicht gefolgt. Wie von der DEGAM ausgeführt, bestehen bislang keine Grenzwerte für erhöhte Lipoprotein(a)-Werte. Als alleiniger Risikofaktor ist Lipoprotein(a) nicht etabliert.

Zur Bewertung der EAS/ESC-Leitlinie siehe Bewertung 1. Einwand.

5. Einwand: LDL-Zielwertstrategie

61 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). Leitlinie S3: Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. 2017.

Die **DEGAM** führt ergänzend aus, dass eine LDL-Zielwertstrategie und die vorgeschlagenen Zielwerte in der Primärprävention nicht evidenzbasiert sind.

Eine Statintherapie kann in fixer Dosierung mit unterschiedlicher Intensität (niedrig, moderat, hoch) oder als Titration der Statindosis in Abhängigkeit von LDL-C-Zielwerten erfolgen (Zielwert-Strategie).

Die Metaanalyse der USPSTF[Fehler! Textmarke nicht definiert.] (Chou 2022) fand keine überzeugenden H inweise, dass die Wirksamkeit der Statine in der Primärprävention in Abhängigkeit von der Dosierung klinisch relevant variiert oder dass eine Titration nach Zielwerten einer Strategie der festen Dosis überlegen ist und schätzt hierbei die Aussagesicherheit der Evidenz als gering ein. (Siehe Tabelle 5)

Die Evidenz zur Wirksamkeit von Statinen im Vergleich zu Placebo oder keinem Statin bei Personen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung beruht mehrheitlich auf Studien (12 von 22 RCTs), die Statine in einer festen Dosierung mit moderater Intensität nutzten.

Dagegen ist davon auszugehen, dass Medikamentenkosten und Aufwand bei der Zielwert-Strategie deutlich höher sind. Eine Strategie der festen Dosis bedeutet eine erhebliche Vereinfachung durch Entfall von Laborkontrollen (außer der anfänglichen Kontrolle auf Nebenwirkungen oder gelegentlich bei vermuteten Adhärenzproblemen). Für eine Hochdosisstrategie gibt es zudem Hinweise auf einen möglichen Schaden, insbesondere Diabetes mellitus und Leberwerterhöhungen sowie Unverträglichkeiten.

Tabelle 5: Vergleich für unterschiedliche Dosierungen (niedrig, moderat und hoch) und Strategien (Zielwert versus fixe Dosis) (nach Chou 2022)

Vergleich und Datenbasis	Endpunkte und Effekte	Qualität der Evidenz*
Dosierung		
niedrig 2 RCTs moderat 10 RCTs hoch 3 RCTs	Gesamtmortalität RR 0.72, 95% CI, 0.52 to 1.00; I2=0% RR 0.95, 95% CI, 0.89 to 1.02; I2=0% RR 0.81, 95% CI, 0.68 to 0.97; I2=0% p-Wert für Interaktion: 0,08	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
niedrig 2 RCTs moderat 9 RCTs hoch 2 RCTs	Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte** RR 0.68, 95% CI, 0.51 to 0.90; I2=0% RR 0.79, 95% CI, 0.70 to 0.90; I2=46% RR 0.58, 95% CI, 0.48 to 0.70; I2=0 p-Wert für Interaktion: 0,03	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
Zielwert (3 RCTs, n=15356) Feste Dosis (19 RCTs, 75 268)	Gesamtmortalität RR 0.78, 95% CI, 0.48 to 1.28; I2=66% RR 0.93, 95% CI, 0.87 to 0.99; I2=0% p-Wert für Interaktion: 0,5	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit

Zielwert (3 RCTs, n=15356) Feste Dosis (19 RCTs, 75 268)	Kardiovaskuläre Mortalität RR 0.61, 95% CI, 0.37 to 1.02; I2=9% RR 0.93, 95% CI, 0.83 to 1.04; I2=0% p-Wert für Interaktion: 0,12	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
Zielwert (3 RCTs, n=15356) Feste Dosis (19 RCTs, 75 268)	tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkt RR 0.58, 95% CI, 0.44 to 0.77; I2=0% RR 0.68, 95% CI, 0.60 to 0.77; I2=18% p-Wert für Interaktion: 0,32	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
Zielwert (3 RCTs, n=15356) Feste Dosis (19 RCTs, 75 268)	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall RR 0.42, 95% CI, 0.07 to 2.59, I2=0,5 RR 0.79, 95% CI, 0.69 to 0.91; I2=23% p-Wert für Interaktion: 0,23	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
* Übernommen nach CHOU 2022, **Definitionen variierten über Studien		

Bewertung:

Eine Vorgabe von Zielwerten ist in der Regelung in Anlage III Nummer 35 nicht vorgesehen.

6. Einwand: Nummer 35 sollte ganz aufgehoben werden

Die **Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e.V. – Lipid-Liga (Lipid-Liga)** begrüßt die Aktualisierung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III, Nummer 35 (Lipidsenker) sehr. Die vorgeschlagene Änderung geht in die richtige Richtung und verbessert die Versorgungssituation für viele Hochrisikopatientinnen und -patienten.

Wir schlagen eine weitergehende Vereinfachung vor: Aus unserer Sicht kann die Ziffer 35 ersatzlos entfallen. Die Ziffern 35 a -c bleiben unverändert erhalten.

Allenfalls könnte das Familiäre Chylomikronämie Syndrom isoliert aufgeführt werden (z.B. als 35 d), da hierfür ein neueres und teures Präparat auf dem Markt ist. Allerdings ist aus unserer Sicht keine Regulierung in dieser Richtlinie wirklich erforderlich, da die Anforderungen an die Indikationsstellung und Anwendung so hoch sind, dass diese nur in spezialisierten Abteilungen unter Beachtung sämtlicher Vorgaben erfolgen. Eine falsche Therapie mit diesem Präparat ist nicht zu erwarten.

Für den Wegfall der aktuellen Ziffer 35 sprechen vier Aspekte:

1. Die Verordnungseinschränkung wird damit begründet, dass außer bei manifester kardiovaskulärer Krankheit die Maßnahmen zur Änderung der Lebensweise (z. B. Gewichtsreduktion und entsprechende diätetische Maßnahmen) die erste Option der Therapie seien. Bei allen Patientinnen und Patienten wird unabhängig vom kardiovaskulären Risiko und auch unabhängig davon, ob die Indikation für die medikamentöse Therapie gestellt wird, selbstverständlich immer auf Lebensstilmaßnahmen geachtet. Lebensstilmaßnahmen und medikamentöse Therapie schließen sich aber nicht gegenseitig aus, sondern sind das Gesamtkonzept zur Reduktion des kardiovaskulären und des Gesamtrisikos.
2. Die Indikationsstellung für die medikamentöse lipidsenkende Therapie erfolgt immer individuell, nach der aktuellen internationalen Leitlinie der EAS/ESC und nach der

aktuellen Studienlage in einvernehmlicher Abstimmung mit den Betroffenen. Die Präparate und ihre Indikationsstellung sind so etabliert und preiswert, dass keine gesetzliche Regulierung wie bei 35 a – c erforderlich ist.

3. Die Formulierung der Arzneimittel-Richtlinie suggeriert, dass die medikamentöse lipidsenkende Therapie nur in Ausnahmefällen („ … ausgenommen bei“) indiziert sei. Diese Negativ-Formulierung vermittelt vielen Kolleginnen und Kollegen, dass die Indikationsstellung komplex und die Gefahr von Regressen hoch sei, weshalb die Entscheidung gegen eine Therapie einfacher erscheint. So entstehen immer wieder Unsicherheiten und Diskussionen, die aufwendiger sind als es bei der eigentlich einfachen Therapie nötig wäre, und es besteht die Gefahr, dass Patienten nicht oder untertherapiert werden. Das ersatzlose Streichen der Ziffer 35 würde die Therapie für niedergelassene Kolleginnen und Kollegen vereinfachen, die intersektorale Therapie verbessern und Verunsicherungen bei den Betroffenen verhindern.
4. Die eingesetzten Präparate sind so preiswert, dass nach allen Informationen, die uns vorliegen, keine Überprüfungen erfolgen, weil die Personalkosten für die Überprüfung überproportional hoch sind. Damit ist der Punkt 35 der Arzneimittel-Richtlinie faktisch überflüssig.

Wenn die Ziffer 35 erhalten bleiben muss, schlagen wir analog zur aktuellen EAS/ESC-Leitlinie[34] folgende Formulierung vor:

35. Lipidsenker,
   - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, PAVK)
   - ausgenommen bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko (≥ 10 % / 10 Jahre auf der Basis des ESC-Risikokalkulators, bei familiärer Hypercholesterinämie mit einem weiteren Risikofaktor, bei schwerer chronischer Nierenkrankheit, bei Diabetes mellitus mit Endorgan-Schaden oder drei weiteren Risikofaktoren oder bei frühem Beginn eines Diabetes mellitus Typ 1 mit langer Dauer)
   - ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (≥ 5 % / 10 Jahre auf der Basis des ESC-Risikokalkulators, bei deutlich erhöhten Einzel- Risikofaktoren, wie LDL-Cholesterin > 190 mg/dl, bei familiärer Hypercholesterinämie ohne weitere Risikofaktoren, bei moderater chronischer Nierenkrankheit, bei Diabetes mellitus ohne Endorganschaden, bei Diabetes mellitus von ≥ 10 Jahren Dauer oder mit zusätzlichen Risikofaktoren)
   - ausgenommen bei Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.

Diese Formulierung müsste immer, wenn die Leitlinie aktualisiert wird, zeitnah angepasst werden. Auch dies spricht unseres Erachtens dafür, die Arzneimittel-Richtlinie zu vereinfachen und die Nummer 35 zu streichen.

Abschließend möchten wir den Entwurf des BMG für ein Gesetz zur Stärkung der Herzgesundheit (Gesundes-Herz-Gesetz - GHG) ansprechen. In unserer Stellungnahme an das BMG haben wir auf die GB-A Arzneimittel-Richtlinie verwiesen mit dem Kommentar, dass es keine gesetzliche Vorgabe, bei welchem Risikoscore welche Therapie eingesetzt wird, geben kann. Dies muss immer nach den aktuellen Leitlinien und dem aktuellen Wissensstand erfolgen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung ergänzt die Lipid-Liga, dass die Risikorechner in der Regel das 10-Jahres-Risiko berechneten, es insbesondere bei Kindern aber um das Lebenszeitrisiko gehe.

Bewertung:

Dem Einwand wird nicht gefolgt. Es erfolgt keine Streichung von Anlage III Nummer 35 und auch von einer Anpassung der Regelung an die Vorgaben der EAS/ESC-Leitlinie wird abgesehen. Zur Bewertung der EAS/ESC-Leitlinie siehe Bewertung 1. Einwand.

Wenn eingewendet wird, dass bei Kindern das Lebenszeitrisiko berücksichtigt werden solle, so wird dem entgegnet, dass für Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie eine Ausnahmeregelung aufgenommen wird und für diese eine Abschätzung des 10-Jahres-Risikos bzw. das Überschreiten einer bestimmten Risikoschwelle nicht erforderlich ist.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nr. 35 (Lipidsenker)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. September 2024

von 11:09 Uhr bis 11:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Zielinski

Frau Authmann

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

Frau Bilgeri

Frau Dr. Claes

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

Herr Dr. Diwischek

Frau Dr. Schorr

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

Herr Prof. Mühlbauer

Herr Dr. Klinge

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**:

Frau Prof. Dr. Baum

Herr Dr. Popert

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Herr PD Rodeck

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e. V. – Lipid-Liga (DGFL-Lipid-Liga e. V.)**:

Frau Vogt

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie e. V. (DGPT e. V) + Deutschen Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie e. V. (DGKliPha)**:

Herr Prof. Dr. Trenk

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK e. V) + der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM e. V.)**:

Herr Prof. Dr. Ertl

Beginn der Anhörung: 11:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst einmal Entschuldigung, wir sind neun Minuten nach der Zeit. Die AMNOG-Anhörung zum Schilddrüsenkarzinom und anderes hat etwas länger gedauert.

Wir sind jetzt nicht mehr im Verfahren nach § 35 a, sondern in einem Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie, hier konkret Nummer 35, Lipidsenker. Wir haben ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt, in dem verschiedene Varianten zur Stellungnahme gestellt wurden, zum einen die Senkung der Risikoschwelle, die heute bei 20 Prozent liegt, auf zehn Jahre, jetzt auf 10 bzw. 7,5 Prozent.

Es stand die Aufnahme eines Ausnahmetatbestands für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie zur Diskussion.

Wir haben in diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ebenso erhalten wie eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und der Deutschen Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie. Die Deutsche Gesellschaft für Lipidologie, also die Lipid-Liga, hat sich ebenfalls mit einer Stellungnahme zu Wort gemeldet. Als pharmazeutische Unternehmer haben sich Amgen, Daiichi Sankyo Deutschland, MSD SHARP & DOHME und Novartis Pharma zu Wort gemeldet.

Im Stellungnahmeverfahren wurden unterschiedliche Positionen vorgetragen. Ich will diese kurz und sporadisch darstellen: Zur Risikoschwelle schreibt die DEGAM, dass nach individueller Beratung bei einem Risiko ab 10 Prozent für ein kardiovaskuläres Ereignis auf 10 Jahre betrachtet eine Therapie mit Statinen erfolgen könne, sofern das altersbezogene Durchschnittsrisiko überschritten werde. Die DEGAM äußert sich weiter, dass wegen mangelnder Daten keine sichere Statin-Indikation für Personen über 75 bzw. unter 40 Jahre bestünde.

Die AkdÄ lässt sich ein, dass eine Absenkung der Interventionsschwelle auf 10 Prozent für Menschen zwischen 40 und 70 Jahren grundsätzlich möglich sei.

MSD schreibt, die Risikoschwelle sollte auf 10 Prozent abgesenkt werden.

Die DGPT, die Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie und Amgen sagen, die Risikoschwelle solle auf 7,5 Prozent abgesenkt werden. Novartis und die Lipid-Liga sagen: Die Risikoschwelle solle auf 5 Prozent abgesenkt werden, wenn bestimmte Risikofaktoren vorlägen.

Zum Risiko bei chronischer Nierenerkrankung stimmen Novartis, MSD und Daiichi der Aufnahme als alleiniges Risikokriterium zu.

Die DEGAM schreibt, dass die chronische Nierenerkrankung nicht gesondert berücksichtig werden solle, das Risiko ergäbe sich aus den Risikorechnern.

Die AkdÄ sagt, die chronische Nierenerkrankung sei ohne Differenzierung nach Stadium und Ätiologie als alleiniges Risikokriterium ungeeignet.

Zum Diabetes mellitus sagen Novartis, MSD und Daiichi, dass die Aufnahme als alleiniges Risikokriterium zielgerichtet und vernünftig sei.

Die DEGAM sagt, nur Diabetes mellitus Typ 1 mit Albuminurie ginge per se mit hohem Risiko einher; bei Diabetes mellitus Typ 1 ohne Albuminurie und Typ 2 solle ein Risiko-Kalkulator verwendet werden, der den durchschnittlichen HbA1c-Wert berücksichtigt.

Die AkdÄ sagt, der Diabetes mellitus solle gemeinsam mit anderen Risikofaktoren bei der Gesamtbewertung einbezogen werden.

Bei der familiären Hypercholesterinämie stimmen DEGAM, AkdÄ, DGKJ, Novartis, MSD, Amgen und Daiichi der Aufnahme als allgemeinem Risikokriterium zu. Es gibt weitere Hinweise. Novartis sagt: Auch für Patienten mit hohen Lipoprotein(a)-Werten solle eine Ausnahme zugelassen werden.

MSD sagt, es solle SCORE 2 der ESC als Risiko-Kalkulator angewendet werden, weil Daten einer deutschen Kohorte in die Risikomodelle eingeflossen seien. Die DEGAM sagt, eine LDL-Zielwertstrategie in der Primärprävention sei nicht evidenzbasiert. Die Lipid-Liga sagt, die Nummer 35 solle gestrichen werden. Daiichi sagt, die Nummer 35 solle anders strukturiert werden. – Das ist im Wesentlichen das, was vorgetragen worden ist.

Ich beginne mit dem Punkt „Absenkung der Risikoschwelle“. Zunächst muss ich aber die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Beginnen wir mit den Fachgesellschaften: Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft müssten anwesend sein: Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Klinge, für die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Frau Professor Dr. Baum und Herr Dr. Popert, für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Herr PD Rodeck, für die Lipid-Liga Frau Vogt, für die Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und die Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, Herr Professor Dr. Trenk, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Ertl, für Amgen Frau Dr. Zielinski und Frau Authmann, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Bilgeri und Frau Dr. Claes sowie für Novartis Pharma Herr Dr. Diwischek und Frau Dr. Schorr.

Ich beginne mit dem Komplex der Absenkung der Risikoschwelle, Einführung von Altersgrenzen. Ich schaue zuerst einmal in Richtung der Bänke. Gibt es seitens der Bänke, der Patientenvertretung konkrete Fragen zu dem, was hier vorgetragen wurde? Sonst lasse ich zum Auftakt die DEGAM und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Innere Medizin zu den Positionierungen Stellung nehmen, die sie vertreten haben, einmal 10 Prozent, einmal 7,5 Prozent.

Frau Prof Dr. Baum (DEGAM): 10 Prozent ist tatsächlich effektiv und auch gut belegt. Niedrigere Schwellen allenfalls für unter Fünfzigjährige, wenn sie sehr deutlich über dem allgemeinen Risiko, also oberhalb der 90-Prozent-Perzentile liegen. Ansonsten ist das nicht wirklich effektiv und kosteneffektiv.

Vielleicht noch zu den über Fünfundsiebzigjährigen: Noch nicht einmal in der Sekundärprävention gibt es eine Mortalitätsreduktion. Wir haben in dieser Altersgruppe das Phänomen der konkurrierenden Todesursachen, sodass es nichts mehr bringt, insbesondere nicht in der Primärprävention, wofür es keine Evidenz gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Baum. – Dann würde ich Herrn Professor Ertel ansprechen, weil Sie sich zu den 7,5 Prozent präferierend bekannt hatten. Herr Professor Ertel, bitte.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGK + DGIM): Wir sind zunächst einmal dankbar, wenn es auf 10 Prozent abgesenkt wird, wenn dafür ein Konsens zu bekommen ist. Die 7,5 Prozent stammen aus den internationalen Leitlinien, die zurzeit vorliegen. Deshalb haben wir uns dem angeschlossen. Aber man muss bedenken, wie exakt solche Berechnungen sind, und wenn wir die Scores betrachten, wie die entstehen, ob sich dann 10 oder 7,5 Prozent überhaupt unterscheiden.

Insofern glaube ich, sind wir letztlich in einem Boot, auch mit der DEGAM, dass man sagt, man will diese Schwelle herunterbringen. Dazu gibt es gute Berechnungen aus Frankfurt, dass das sogar kostensparend wäre, wie immer man das sieht. Wenn Menschen länger leben, machen sie mehr Kosten. Aber natürlich verhindert man unter Umständen Krankenhausaufenthalte etc. und Kosten im Gesundheitssystem. Insgesamt unser Votum: Unter 10 Prozent ist gut, 7,5 Prozent wäre für uns insofern konsistenter, weil die Empfehlungen aus der ESC etc. so sind. Aber wie gesagt, wir wären mit 10 Prozent schon sehr zufrieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ertl. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es andere Wortmeldungen? – Lipid-Liga, Sie haben 5 Prozent oder Nummer 35 ganz abschaffen gefordert. Frau Vogt, wollen Sie dazu etwas sagen?

Frau Vogt (DGFL-Lipid-Liga): Wir begrüßen, einmal ganz initial gesagt, dass die Grenzen abgesenkt werden und finden es immer schwierig, wenn wir konkurrierende Angaben haben. Wir richten uns nach den internationalen Leitlinien, wie ESC, die zitiert worden sind. Es würde das deutlich erleichtern, wenn das alles in eine Richtung gehen würde. 10 Prozent kommen dem schon näher. Die Leitlinien sind sehr ausgewogen und differenziert formuliert. Daraus resultiert diese beantragte Vereinfachung der Vorgaben für Deutschland, weil wir denken, dass dieser Passus 35 die Therapie in Deutschland nicht erleichtert oder verbessert. Im Gegensatz machen wir die Erfahrung, dass es andersherum ist und wir sehr viele Diskussion haben. Das würde es für das Interdisziplinäre, Intersektorale deutlich erleichtern.

Wenn es auf 10 Prozent gesenkt wird, sind wir deutlich zufriedener als bisher. 7,5 Prozent wären noch besser. Aber wir denken, wenn es jetzt angefasst und etwas geändert wird, könnte man vielleicht auch eine darüber hinausgehende Erleichterung für ganz Deutschland erreichen. Daher dieser Antrag. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es dazu weitere Wortmeldungen oder Fragen? – Es haben sich Herr Rodeck und Herr Mühlbauer gemeldet. Herr Rodeck, bitte.

Herr PD Rodeck (DGKJ): Aus der Perspektive der Kinder- und Jugendmedizin haben wir uns auch für eine Absenkung ausgesprochen, zunächst auf 10 Prozent. Das ist, glaube ich, grundsätzlich richtig. Das große Problem der Kinder- und Jugendmedizin ist, dass noch weniger Daten dazu vorliegen, was das letztlich für Effekte hat, sodass wir auch in diesem Zusammenhang auf die Entstehung der S3-Leitlinie aus der Kinder- und Jugendmedizin hinweisen möchten. Die ist dummerweise noch nicht fertig. Deshalb bleibt es erst einmal bei dieser Tendenz, die wir hiermit äußern. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte nicht über Prozente sprechen, sondern eigentlich nur ein Ausrufezeichen machen. Ich habe in den ersten Stellungnahmen oder den Kommentaren sehr häufig ESC, European Society of Cardiology, gehört. Hier möchte ich eine wesentliche Kritik einfließen lassen. Im Rahmen der Formulierung des Lipidleitfadens der AkdÄ haben wir auch mit der ESC korrespondiert und gefragt: Wieso kommen Sie eigentlich zu anderen Ergebnissen als wir? Wir haben sie darum gebeten, uns die Recherchestrategie, sprich: die Literaturrecherchestrategie, darzulegen. Wir haben es schwarz auf weiß als Antwort.

Die ESC hat keine systematische Literaturrecherche gemacht. Das heißt, die ESC-Leitlinie ist im eigentlichen Sinne überhaupt keine Leitlinie, sondern ein Expertenkonsensusbeschluss, respektive Empfehlung. Dementsprechend warne ich davor, die Erkenntnisse und Empfehlungen der ESC als grundlegend für unsere Überlegungen anzunehmen. Wir sagen definitiv, die ESC-Leitlinie ist im strengen Leitliniensinn keine Leitlinie, sondern ein Expertenkonsensus. Dementsprechend sollten wir bei auch noch so plausiblen Annahmen sehr vorsichtig sein, wie viel eine Lipidsenkung tatsächlich bewirken kann. In Zeiten der evidenzbasierten Medizin muss es mit patientenrelevanten Outcome-Daten belegt werden. Die Datenlage sieht bezüglich dieser sehr forschen LDL-Senkung sehr dünn aus. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Gibt es dazu weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht.

Wir kommen zur chronischen Nierenerkrankung: Ich habe eine Frage an alle, die Stellung genommen haben. Sie haben unterschiedliche Einschätzungen zum Risiko von Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bzw. zur Berücksichtigung derselben in Ihren Stellungnahmen vorgetragen. Vielleicht können Sie uns Ihre Position noch einmal erläutern, insbesondere mit Blick auf Teilpopulationen, für die kein bzw. ein höheres Risiko besteht.

Wir hatten auf der einen Seite die DEGAM, damit will ich beginnen, die sagt, dass die chronische Nierenerkrankung nicht gesondert berücksichtigt werden solle, da sich das Risiko aus den Risikorechnern ergäbe. Die AkdÄ hat sich geäußert: Ohne Differenzierung nach Stadium und Ätiologie macht das alleinige Risikokriterium wenig Sinn. Demgegenüber Novartis, MSD und Daiichi: Zustimmung zur Aufnahme als alleiniges Risikokriterium. Fangen wir wieder mit Frau Professor Baum an, dann die AkdÄ, und danach würde ich die pU abfragen. Frau Professor Baum.

Frau Prof Dr. Baum (DEGAM): Ich weise insbesondere auf den arriba-Rechner hin, der im Übrigen an einer deutschen Kohorte validiert wurde und mindestens genauso gut abgeschnitten hat wie der SCORE 2. Dort ist zum Beispiel abgebildet, ob ein Patient bereits antihypertensiv behandelt wird und auch die Einstellung des Diabetes mit dem HbA1c-Wert. Wenn wir diese Faktoren berücksichtigen, finden wir keine zusätzliche Prädiktion mehr, wenn wir noch die Niereninsuffizienz sehen. Das heißt, die Niereninsuffizienz ist durch den arriba-Rechner sehr gut abgebildet. Die meisten Patientinnen und Patienten mit einer schwerwiegenden Nierenerkrankung kommen weit über den 10-Prozent-Bereich hinaus. Das heißt, sie werden suffizient und gut behandelt, wenn wir sie zum mit Beispiel dem arriba-Rechner einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Baum. – Wer möchte von der AkdÄ etwas dazu sagen, Herr Professor Mühlbauer oder Herr Dr. Klinge?

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Das würde ich übernehmen.

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

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Wir schließen uns der Position von Frau Baum und der DEGAM an. Ich glaube, der größte Teil von Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz hat zahlreiche weitere Risikofaktoren, sodass Menschen in diesem Bereich, egal, welcher Risikorechner eingesetzt wird, sowieso deutlich über die 10 Prozent kommen. Für andere Ätiologien, also für seltene Nierenerkrankungen, die zu einer Nierenfunktionsstörung führen, sehen wir die Evidenz nicht ausreichend, um die Niereninsuffizienz per se als alleinigen Indikator für den Beginn an der Statintherapie zu sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wer möchte sich von den pharmazeutischen Unternehmen Amgen, Daiichi und Novartis, die gesagt haben, es ist okay und zielführend, wenn man das macht, dazu äußern? – Ich sehe keinen. Das nehmen wir zur Kenntnis.

Ich komme zum Diabetes mellitus, bei dem wir die unterschiedlichen Positionen haben, wobei es hier die Differenzierung hinsichtlich der Frage für Diabetes mellitus Typ 1 mit Albuminurie per se hohes Risiko ohne und Typ 2, allgemein Risikokalkulator, gibt. DEGAM und AkdÄ sagen, in die allgemeinen Risikofaktoren, in die Gesamtbewertung fließt es ohnehin ein, die pharmazeutischen Unternehmen sehen eine Aufnahme als alleiniges Risikokriterium. Fangen wir wieder mit Frau Baum an, und dann die AkdÄ. Frau Baum, bitte. – Ihr Ton ist aus, Frau Baum. Sie sind noch stumm. Dann würde ich die AkdÄ vielleicht – –

Herr Dr. Popert (DEGAM): Entschuldigung. Vielleicht kann ich an der Stelle übernehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, diese naheliegende Möglichkeit habe ich übersehen. Herr Dr. Popert, bitte.

Herr Dr. Popert (DEGAM): Wir unterscheiden in Typ-2-Diabetes, da reicht die Risikokalkulation wegen der Berücksichtigung des HbA1c-Wertes völlig aus. Bei Typ 1 ist die Mikroalbuminurie eine starke Erhöhung des Risikos. Deshalb ist ein Typ-1-Diabetes ohne Mikroalbuminurie mit dem Risikokalkulator ausreichend berücksichtigt, während man bei Mikroalbuminurie automatisch über den 10 Prozent ist.

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

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Der Position möchten wir uns anschließen. Der Typ-2-Diabetes geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher, das die Scores, die wir gerne benutzen – der arriba-Score ist gut an einem deutschen Kollektiv evaluiert –, sehr gut abbilden. Das Risiko ist nicht so viel höher, als dass wir im Grund sehen, den Diabetes alleine per se als eine Indikation für den Beginn einer Statin-Therapie zu sehen, sondern wir würden die Gesamtkonstellation sehen.

Beim Typ 1-Diabetes muss man sagen: Ja, wir haben mittlerweile sehr betagte Patienten mit dem Typ-1-Diabetes. Wir haben jetzt Siebzig-, Achtzig- Fünfundachtzigjährige, aber auch die haben altersbedingt häufig einen Bluthochdruck, sodass auf diesem Wege das Risiko schon so hoch ist, dass die 10 Prozent eindeutig überschritten werden. Von daher würden wir dafür plädieren, es nicht als einen unabhängigen Grund oder eine unabhängige Indikation für den Start einer Statin-Therapie einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage noch einmal die pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben gesagt, das sollte man tun. Möchten Sie das hier noch einmal verstärken? – Ich sehe dazu keine Wortmeldung.

Bei der familiären Hypercholesterinämie waren wir klar. Dazu habe ich keine Fragen. Haben die Bänke dazu Fragen? – Keiner. Okay. PatV? – Auch nicht.

Dann sind wir bei den weiteren Einwänden. Ich habe schon auf verschiedene Punkte hingewiesen. Jetzt bezogen auf die Stellungnehmer: Gibt es hier weitere Komorbiditäten, bei denen aus ihrer Sicht der Einsatz von Lipidsenkern unabhängig von bestimmten Risikowerten medizinisch zweckmäßig ist, zum Beispiel nicht stenosierende Plaques, Carotisplaques oder, das hatte ich erwähnt, erhöhte Lipoprotein(a)-Werte?

Ich habe noch eine Frage von ganz allgemeinem Interesse an die DEGAM: Wann – darüber haben wir uns bereits mehrfach unterhalten – ist damit zu rechnen, dass die Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ fertig ist? Wann ist mit der Veröffentlichung der aktualisierten Leitlinie zu rechnen? Das kann man vielleicht in einem machen. Aber zunächst: Gibt es noch irgendetwas jenseits der Fragen Nierenerkrankungen, Diabetes, familiäre Hypercholesterinämie, von dem Sie sagen, das sind Dinge, die man gesondert abbilden sollte? – Entschuldigung, ich habe eine Wortmeldung von Frau Schorr von Novartis. Die hatte ich übersehen. Dann gehe ich in die Fachgesellschaften. Frau Schorr, bitte.

Frau Dr. Schorr (Novartis): Ich wollte mich noch einmal zu der familiären Hypercholesterinämie und der Patienten mit erhöhtem Lp(a) zurückmelden. Das basiert auf der Leitlinie der ESC, die das Lebenszeitrisiko für eine ASCVD bei Patienten mit sehr hohen Lp(a)-Werten, größer 180 Milligramm pro Deziliter, dem mit einer heterozygoten FH gleichsetzt. Wir begrüßen sehr, dass die heterozygote FH neu eingeschlossen werden soll und würden das gerne auch für erhöhtes Lp(a) größer 180 Milligramm pro Deziliter gleichbezogen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Zielinski von Amgen.

Frau Dr. Zielinski (Amgen): Ich würde auch gerne etwas zu den FH-Patienten sagen. Wir begrüßen, dass das in die Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen wurde und teilen die Auffassung, dass es eine erschwerte Risikoeinordnung gibt. Wir geben aber zu bedenken bzw. wenden ein, dass es den Dutch Lipid Clinic Network Score und die Simon-Broome-Kriterien gibt, die zur Diagnostik der FH in Deutschland etabliert sind und damit vielleicht als Instrumente zur Diagnostik in die Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen werden könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Baum, Sie haben im Chat geschrieben, Ende November kommt die finale Konsensuskonferenz, aber das können Sie uns sagen und auch, ob es noch Dinge gibt, die aus ihrer Sicht berücksichtigt werden können. Frau Professor Baum. – Immer noch kein Ton, Frau Baum. Dann muss ich noch einmal auf Herrn Popert zurückgreifen. Herr Popert, Sie müssen jetzt Lippen lesen oder vorlesen, was auf dem Zettel steht.

Herr Dr. Popert (DEGAM): Die Leitlinien-Konsensus-Konferenz endet nächstes Jahr. Da sind wir sicherlich fertig. Zur Frage Lp(a): Das ist schwierig. Leichte Erhöhungen des Lp(a) machen keine starke Erhöhung über die LDL-Werte hinaus. Es gibt aber keine international anerkannten Grenzen. Das macht es uns sehr schwierig, hier irgendetwas dazu zu sagen. Es gibt bis dato noch keine etablierten Therapien des Lp(a). Insofern finde ich, es ist völlig verfrüht, dazu irgendeine Aussage zu machen. Es ist sozusagen ein Risikomarker in Wartestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Vogt von der Lipid-Liga und danach Herr Mühlbauer von der AkdÄ. Frau Vogt, bitte.

Frau Vogt (DGFL-Lipid-Liga): Ich wollte gerne bestätigen, dass wir es enorm begrüßen, dass die FH aufgenommen wird und das als Anlass nehmen, noch einmal darauf hinzuweisen, dass die ganzen Risikorechner in der Regel das 10-Jahres-Risiko berechnen, und es geht um das Lebenszeitrisiko, insbesondere bei Kindern. Jetzt haben wir auch einen Kinderarzt hier in unseren Reihen. Die großen Bemühungen, Kinder bis ins hohe Alter möglichst ganz individuell gut zu behandeln, das ist klar, aber dieses Lebenszeitrisiko ist das eine, was ganz entscheidend ist, und was unserer Meinung nach bisher zu kurz gekommen ist, wenn man die Rechner verwendet.

Bei dem Gesamtrisiko stimme ich allen zu. Es geht nicht um einen einzelnen Wert, sondern es geht immer um alles, was die Person mitbringt. Das ist in einem einzelnen Rechner besser oder umfassender oder weniger umfassend mit dabei. Lp(a) ist noch nicht dabei. Sie wissen alle, woran es liegt, dass wir das noch nicht weiter klassifizieren können. Aber was wir wissen, ist, wenn wir das Gesamtrisiko senken, also alle Risikofaktoren, und da ist eben vom Fettstoffwechsel das LDL ganz vorne an der Front, dann senken wir auch das Gesamtrisiko für Morbidität und Mortalität. Also ein Appell, das Lebenszeitrisiko und das Gesamtrisikoprofil der einzelnen Personen mehr in den Fokus zu rücken und uns die frühzeitige und signifikante Therapie zu erleichtern. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das geht eigentlich ganz kurz. Erst noch ein Tipp an Frau Baum. Können Sie mich hören? Ich hatte am Anfang auch Probleme mit dem Mikrofon. Vielleicht gehen Sie einmal kurz aus der Konferenz heraus und wieder hinein. Das hat bei mir gut geklappt. Das wäre vielleicht ein etwas hilfloser, nicht besonders intelligenter Tipp.

Ich möchte dem absolut zustimmen, was Herr Popert gesagt hat, und eine zusätzliche Ergänzung machen: Das ist eine allgemeine pharmakologische Ergänzung. Wenn wir über medikamentöse Beeinflussungen eines Lebenszeit- oder eines Zeitrisikos sprechen, reden wir über Arzneimittel. Es gibt einen alten Pharmakologenspruch, bitte verzeihen Sie, dass ich den hier so platt bringe: Wenn irgendetwas eine pharmakologische Wirkung hat, dann hat es auch Nebenwirkungen. Oder umgekehrt: Wenn es keine Nebenwirkungen hat, hat es auch keine Hauptwirkung. Dem ist nicht viel hinzuzusetzen.

Wir reden hier über medikamentöse Behandlungen. Wenn wir über 10 Prozent oder 7,5 Prozent Absenkung reden, dann reden wir von vielen Menschen, lassen Sie es Hunderttausende sein, die plötzlich über viele Jahre, 10 Jahre, 20 Jahre lang eine medikamentöse Therapie erhalten. Auch die lipidsenkende Therapie hat ihre Nebenwirkungen. Ich habe bei einem guten Freund – das ist ein Einzelfall und nicht repräsentativ – eine schwerste hepatische Nebenwirkung unter einem Alltagsstatin, das wir

täglich verordnen, gesehen. Das heißt, wir reden hier über ein erhöhtes Arzneimittelrisiko, Nebenwirkungsrisiko für plötzlich viele Hunderttausende, wenn nicht gar Millionen Menschen mehr, um ein Risiko zu senken, das teilweise theoretisch errechnet und nicht durch große klinische Studien erwiesen ist. Dementsprechend ist es nicht so eine, sagen wir, akademisch abgehobene Diskussion, die wir führen, sondern wir müssen uns die Konsequenzen dieses Tuns sehr gut überlegen. Wir setzen viele Menschen, wenn wir einfach Risikoschwellen absenken, Arzneimittelnebenwirkungsrisiken aus, von denen wir nicht unbedingt wissen, ob sie letztendlich wirklich davon profitieren. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es weitere Wortmeldungen, Fragen oder Anregungen? – Das ist nicht der Fall. Ich habe auch keine weiteren Fragen mehr. Dann können wir diese Anhörung an der Stelle beenden. Ich bedanke mich herzlich für Ihre Stellungnahmen, für das, was Sie uns heute noch mit auf den Weg gegeben haben. Wir werden das selbstverständlich sehr intensiv diskutieren und bei unserer Entscheidungsfindung berücksichtigen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:45 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)

Vom 25. Juni 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 29. Juli 2024

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: nb-am@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage III AM-RL (Nr. 35)“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 1. Juli 2024 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 25. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh

Datum:
1. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a SGB V erhalten Sie bis zum

29. Juli 2024

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
nb-am@g-ba.de

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst wie folgt „Stellungnahmeverfahren Anlage III AM-RL (Nr. 35)“.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)

Vom 25. Juni 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsame Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2024 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

I. Anlage III Nummer 35 „Lipidsenker“ wird in der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte“ wie folgt geändert:

1. Im zweiten Spiegelstrich werden die Angabe „20%“ durch die Angabe

Position A	Position B
„7,5 %“	„10 %“

ersetzt und nach dem Wort „Risikokalkulatoren“ die Wörter „oder aufgrund von chronischer Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus“ angefügt.

2. Nach dem zweiten Spiegelstrich wird folgender Spiegelstrich eingefügt:

„- ausgenommen bei Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie“

3. Im vierten Spiegelstrich werden nach dem Wort „bei“ die Wörter „Patientinnen und“ eingefügt.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 25. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)

Vom 25. Juni 2024

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

3. Verfahrensablauf ... 4

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V ... 5

1. Rechtsgrundlage

Der in § 92 Absatz 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Absatz 1, 72 Absatz 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Absatz 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Absatz 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischem oder therapeutischem Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Anlage III Nummer 35 sind Lipidsenker,

- ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
- ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis

von der Verordnung ausgeschlossen.

Diese Verordnungseinschränkung ist dadurch begründet, dass bei Hyperlipidämie, ausgenommen zur Sekundärprävention, Maßnahmen zu Änderung der Lebensweise (z.B. Gewichtsreduktion und entsprechende diätetische Maßnahmen) die erste Option in der Therapie sind.

Vor dem Hintergrund seiner laufenden Beratungen zu Fettstoffwechselstörungen hat sich der G-BA einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen methodisch adäquat erstellter Leitlinien zum Einsatz von Lipidsenkern bei hohem kardiovaskulärem Risiko verschafft. Hierbei hat sich gezeigt, dass in Leitlinien die Empfehlung ausgesprochen wird, bereits ab einem Risiko

von unter 20 % Ereignisrate/10 Jahre den Einsatz von Lipidsenkern in Erwägung zu ziehen.[1,2,3,4]

Position A	Position B
Insbesondere vor dem Hintergrund der Empfehlungen der US-amerikanischen Leitlinien[2,4] erfolgt eine Absenkung der Risikoschwelle in Anlage III Nummer 35 auf 7,5 %, wobei im Gegensatz zu den Leitlinienempfehlungen keine Altersbeschränkung aufgenommen wird. Die Risikoschwelle von 7,5 % liegt unterhalb der Risikoschwelle von 10 bzw. 12 %, ab der die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence[3] bzw. des US Department of Veterans Affairs und Department of Defense[1] den Einsatz von Lipidsenkern empfehlen, wobei beide Leitlinien auch Konstellationen für den Einsatz ab niedrigeren Risikoschwellen aufzeigen. Mit dem Absenken der Risikoschwelle auf das niedrigste in Leitlinien empfohlene Level und ohne Altersbegrenzung	Im Einklang mit der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[3], der einzigen identifizierten europäischen Leitlinie, erfolgt eine Absenkung der Risikoschwelle in Anlage III Nummer 35 auf 10 %. Der Bezug auf die NICE-Leitlinie erfolgt vor dem Hintergrund, dass die Zielpopulation der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung im Gegensatz zu der der US-amerikanischen Leitlinien am ähnlichsten ist. Mit dem Absenken der Risikoschwelle

geht keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Statinen ab diesem Schwellenwert einher, sondern wird ermöglicht, dass nach einer ärztlichen Risikoabwägung für die jeweilige Patientin oder jeweiligen den Patienten Lipidsenker, auch über medizinisch begründetet Einzelfälle hinaus, ab dieser Risikoschwelle verordnungsfähig sind.

Ebenfalls wird eine Ergänzung dahingehend vorgenommen, dass ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufgrund von Komorbiditäten auch unabhängig von einem mit einem Risikokalkulator erhobenen Risiko bestehen kann. Dies ist bei chronischer Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 der Fall. Auch bei Patientinnen und Patienten mit diesen Erkrankungen wird durch die Anpassung von Anlage III Nummer 35 der Einsatz von Lipidsenkern verordnungsfähig, wobei die verordnende Ärztin oder der verordnende Arzt den Beginn einer Therapie nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse zum kardiovaskulären Risiko abzuwägen hat.

Das kardiovaskuläre Risiko ist auch bei Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie hoch. Unbehandelt besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse teilweise auch schon im jüngeren Alter.[2] Mit den gängigen Risikorechnern kann das

1 Dyslipidemia Guideline Work Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. Version 4.0 [online]. 2020. Washington/DC (USA): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2020. [Zugriff: 23.05.2024]. (VA/DoD Clinical Practice Guidelines). URL: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/lipids/VADoDDyslipidemiaCPG5087212020.pdf

2 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019;73(24):e285-e350

3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [online]. Last updated: 24 May 2023. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 23.05.2024]. (NICE Guideline; Band 181). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-pdf-243786637

4 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140(11):e596-e646

kardiovaskuläre Risiko auch für diese Patientinnen und Patienten jedoch nicht sicher abgeschätzt werden[3], hier sind individuelle Abschätzungen erforderlich. Insofern wird für Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ein weiterer Ausnahmetatbestand in Nummer 35 aufgenommen.

Außerdem wird in der Ausnahmeregelung zur Verordnung von Lipidsenkern für Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis die weibliche Form ergänzt.

Es liegt aktuell auch ein Referentenentwurf des Gesundheitsministeriums für eine gesetzliche Änderung des Leistungsanspruchs für Statine zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vor.[5] Danach ist vorgesehen, altersabhängig unterschiedliche Risikoschwellen anzuwenden, wobei die Abschätzung des Risikos mit dem Systematic Coronary Risk Estimation-(SCORE2)-Kalkulator erfolgen soll.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Aktualisierung der Anlage III beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 16. Mai 2024 und 17. Juni 2024 über Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 35 beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2024 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III abschließend beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	13.05.2024 17.06.2024	Beratung über die Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	25.06.2024	Beratung der Beschlussvorlage und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

5 Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Herzgesundheit (Gesundes-Herz-Gesetz – GHG), Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit vom 14. Juni 2024, verfügbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GHG_RefE_bf.pdf

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im G-BA erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	**Straße**	**Ort**
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 25. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als AnlageIhrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Beispiel für Zeitschriften-artikel	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
Beispiel für Buchkapitel	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: **Stein J,Jauch KW (Ed).** Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
Beispiel für Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Beispiel für Internetdoku ment	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http:www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
Beispiel für HTA-Doku-ment	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh (2024-Anl.III Nr. 35)

Datum:
2. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nr. 35 (Lipidsenker)

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

am 23. September 2024
um 11:00 Uhr

im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
als eMeeting

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **13. September 2024** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Bitte senden Sie Ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen