



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
– Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c

Vom 15. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	2
1.	Bewertungsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	5
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	5
1.2	Mündliche Anhörung	5
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	5
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	5
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	6
3.	Auswertung der Stellungnahmen	8
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	14
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	21

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

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 Ordnungsweise 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

In Anlage III Nummer 35a bis 35c der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ist die wirtschaftliche Verordnung der Wirkstoffe Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran geregelt. Entsprechend dieser Regelungen sind diese Wirkstoffe, abgesehen von den aufgeführten Ausnahmen, nicht verordnungsfähig solange sie jeweils mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern verbunden sind. Als Lipidsenker werden in einem Klammerzusatz die Wirkstoffgruppen Statine, Anionenaustauscher und Cholesterinresorptionshemmer aufgeführt.

Seit November 2020 ist der Lipidsenker Bempedoinsäure auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei Bempedoinsäure handelt es sich um ein Prodrug, dessen aktive Form die Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase (ACL), ein Enzym der Cholesterinbiosynthese, hemmt und darüber die Cholesterinbildung reduziert. Bempedoinsäure ist der erste in Deutschland verfügbare ACL-Hemmer.

Bempedoinsäure ist als Mono- und Kombinationstherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät.

Bempedoinsäure (Nilemdo®) wird dabei angewendet

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder

- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

Die fixe Kombination von Bempedoinsäure mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib (Nustendi®) wird angewendet

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

Bei seiner frühen Nutzenbewertung nach § 35a ist der G-BA für Nilemdo® und Nustendi® zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen jeweils nicht belegt ist (Beschlüsse vom 15. April 2021).

Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets ist der ACL-Hemmer Bempedoinsäure ein geeigneter Lipidsenker zur Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie. Im Vergleich zu Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran stellt Bempedoinsäure eine wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit dar. Daher wird die Gruppe der ACL-Hemmer wie folgt in die Aufzählung der Lipidsenker in Anlage III Nummer 35a bis 35c aufgenommen:

„Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, ACL-Hemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich. [...]“

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 Ärztesellschaften 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 Holzau 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

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 06.04.2022 B1)

(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 2022 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	28.04.2022
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	06.05.2022
Novartis Pharma GmbH	13.04.2022
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	05.05.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	04.05.2022
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	06.05.2022

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Amgen GmbH	Alexandra Stein Franziska Authmann
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	Dr. Christa Claes Dr. Mario Schöne
Novartis Pharma GmbH	Dr. Jan-Hendrik Streich Dr. Sven Klebs
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Dr. Christiane Look Dr. Klaus Bornholdt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Dr. Andreas Klinge Dr. Hans Wille

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AkdÄ Hr. Dr. Klinge	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AkdÄ Hr. Dr. Wille	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH Fr. Stein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH Fr. Authmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daiichi GmbH Fr. Dr. Claes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Daiichi GmbH Hr. Dr. Schöne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis GmbH Hr. Dr. Streich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis GmbH Hr. Dr. Klebs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Fr. Dr. Look	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Hr. Dr. Bornholdt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand: Bempedoinsäure nicht gleichwertig mit Statinen

Die AkdÄ kann der geplanten Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III – Übersicht Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse, in Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c nicht zustimmen.

Mit der Änderung der AM-RL gruppiert der G-BA Bempedoinsäure gemeinsam mit Statinen, Ezetimib und Anionenaustauschern als Lipidsenker ein, die vorrangig zu Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran verordnet werden sollen. Aus mehreren Gründen kann die AkdÄ dieser Eingruppierung nicht zustimmen:

- Anionenaustauscher haben in der klinischen Versorgung keine Bedeutung.
- Systematische Reviews von RCTs zeigen eine klinisch relevante Reduktion nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse, der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität durch Statine.
- Für Ezetimib gilt dies in deutlich geringerem Umfang und lediglich für nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse.
- Für Bempedoinsäure gibt es bisher keinerlei Daten, die einen Nutzen bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte belegen.

Der bisher sehr eingeschränkten Datenlage trägt auch der G-BA Rechnung, indem er keinen Zusatznutzen für Bempedoinsäure anerkennt. Entsprechende Studienergebnisse sind frühestens 2023 nach Abschluss der Studie „CLEAR Outcomes“ zu erwarten. Die Evidenz ist selbst für die durch die AM-RL mit Verordnungseinschränkungen bzw. -ausschlüssen belegten PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab geringfügig besser einzuschätzen, da für diese eine, wenn auch in der klinischen Relevanz minimale und dazu regional inkonsistente, Reduktion der kardiovaskulären Morbidität gezeigt wurde.

Fazit: Aus Sicht der AkdÄ muss die Auswertung der Studie „CLEAR Outcomes“ und die daraufhin zu erwartende erneute Nutzenbewertung von Bempedoinsäure abgewartet werden, bevor eine Einordnung von Bempedoinsäure (ACL-Hemmern) in die Anlage III AM-RL vorgenommen wird. Bezogen auf den patientenrelevanten Nutzen besteht für Bempedoinsäure bis dahin keine den Statinen vergleichbare Evidenzstufe. Die AkdÄ betrachtet darüber hinaus auch Ezetimib als nicht grundsätzlich gleichwertig zu Statinen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung verweist die AkdÄ auf eine aktuelle Metaanalyse, Lin 2022¹, in der Todesfälle, Gichtanfalle und kardiovaskuläre Todesfälle unter Bempedoinsäure numerisch höher gewesen sind. Sie führt zudem aus, dass für die PCSK9-Inhibitoren zwar auch kein Zusatznutzen nachgewiesen worden sei, dass aber zumindest in dem weltweit untersuchten Globalkollektiv eine Reduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen gesehen wurde, die man vor allen Dingen auf die Verringerung von nicht tödlichen Herzinfarkten reduzieren kann. Gleichzeitig weist die AkdÄ auf den geringen Effekt und die fragliche Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsbereich hin.

Außerdem ergänzt die AkdÄ, dass sie es als problematisch sieht, wenn die ganze Gruppe der ACL-Hemmer in die Aufzählung aufgenommen wird.

Die AkdÄ bekräftigt zudem, dass eine LDL-Senkung per se keinen therapeutischen Nutzen bedeutet und dass LDL-Zielwerte nicht evidenzbasiert sind.

1 Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12:e048893. doi:10.1136/bmjopen-2021-048893

2. Einwand: Ein zwingender Einsatz von ACL-Hemmern vor dem Einsatz von PCSK9-Inhibitoren ist nicht zweckmäßig

Die **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)** führt aus, dass der kausale Beitrag von LDL-Cholesterin zum Risiko kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen mehrerer großer Outcome-Studien mit unterschiedlichen Wirkstoffen gezeigt werden konnte^{2,3,4,5}. Die Ergebnisse dieser Studien haben entscheidend zu den aktuellen ESC/EAS-Leitlinien^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} beigetragen, in denen eine Risikostratifizierung anhand des kardiovaskulären Risikos vorgegeben wird und darauf aufbauend Behandlungsziele für die Senkung des LDL-Cholesterins angegeben werden.

Für Patient*innen mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko sind nicht nur konkrete LDL-C-Zielwerte, sondern auch eine prozentuale Senkung um mindestens 50% des Ausgangs-LDL-Cholesterins vorgegeben.

Neueste Daten von Räber et al.⁶ bestätigen die Zielwerte. Die Daten zeigen, dass Patient*innen mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko (nach akuten Koronarsyndrom) von einer schnellen und starken LDL-Cholesterin-Senkung profitieren und diese Senkung zu einer signifikanten Plaquestabilisation führte.

Für ACL-Hemmer wie Bempedoinsäure liegen derzeit keine kardiovaskulären Outcome-Studien vor, die bisherigen Studien zeigen bei Statin-Hochdosis-vorbehandelten Patient*innen eine durchschnittliche Senkung des LDL um –36% unter Bempedoinsäure plus Ezetimib und eine Senkung zwischen 15 - 17% unter Bempedoinsäure^{7,8,9}. Diese Senkung liegt deutlich unterhalb dessen, was in der ESC/EAS-Leitlinie^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} gefordert wird.

Bei sehr vielen Patient*innen ist somit absehbar, dass Bempedoinsäure nicht zum Erreichen der Zielwerte führen kann und wird, während dies mit PCSK9-Inhibitoren in der Regel möglich ist¹⁰.

So gesehen erscheint ein zwingender Einsatz von ACL-Hemmern vor dem Einsatz von PCSK9-Inhibitoren als nicht zweckmäßig im Sinne des Absatz 1, §12 SGB V.

3. Einwand: Anionenaustauscher sollen gestrichen werden

Die **Novartis Pharma GmbH (Novartis)** wendet ein, dass die in der Aufzählung der Lipidsenker genannten Anionenaustauscher dort nicht mehr genannt werden.

2 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–89

3 Cannon CP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Eng J Med*. 2015;372:2387–97;

4 Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Eng J Med*. 2017;376:1713–22;

5 Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107

6 Räber L, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial . *JAMA*. 2022 Apr 3;e225218. doi: 10.1001/jama.2022.5218. Online ahead of print.

7 Kausik KR, et al. CLEAR Harmony Trial Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019 Mar 14;380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917.

8 Goldberg AC, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Nov 12;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585.

9 Fachinformation Nimledo® (Bempedoinsäure). Nilemdo epar product-information de.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_de.pdf

10 Steffens D et al. Intensified lipid-lowering treatment with alirocumab in patients with coronary heart disease. *Open Heart*. 2021 May;8(1):e001572.

Der Arzneiverordnungs-Report 2021¹¹ listet für diese Wirkstoffklasse nur noch Colestyramin als Wirkstoff auf und beschreibt im Jahr 2020 den Einsatz von 2,4 Mio. DDD. Gemessen an z.B. 2,8 Milliarden DDD für die Statine und 195 Mio. DDD für Ezetimib spielen die Anionenaustauscher in der Versorgung keine Rolle mehr. Der Arzneiverordnungsreport führt auch die Gründe an, die hier im klinischen Alltag von Bedeutung sind: „Gründe dafür sind die unangenehmen Nebenwirkungen und die geringere Wirksamkeit im Vergleich zu den Statinen.“

Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie¹² treten häufig gastrointestinale Nebenwirkungen (am häufigsten Flatulenz, Obstipation, Verdauungsstörungen und Übelkeit) bei diesen Medikamenten auf, selbst bei niedriger Dosierung, was ihre praktische Anwendung einschränkt.

Es bestehen mögliche Wechselwirkungen mit z.B. Antikoagulantien oder Digitoxin, die zur Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung führen. Ferner kann es erforderlich sein, andere Medikamente mindestens eine Stunde vor der Einnahme von Colestyramin oder vier Stunden danach einzunehmen¹³.

Dies alles schränkt die Nutzung bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen deutlich ein. Wir empfehlen daher, die Anionenaustauscher nicht mehr explizit zu nennen, da sie in der klinischen Versorgung der Patienten mit Hypercholesterinämie nur noch in Ausnahmefällen aber mehr nicht in der Regel eingesetzt werden.

Bewertung 1., 2. und 3. Einwand:

Bei seiner frühen Nutzenbewertung nach § 35a ist der G-BA für Bempedoinsäure und Bempedoinsäure + Ezetimib zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt ist.

Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets ist der ACL-Hemmer Bempedoinsäure ein geeigneter Lipidsenker zur Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie. Im Vergleich zu Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran stellt Bempedoinsäure eine wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit dar.

Die Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) sind unter Berücksichtigung ihrer Anwendungsgebiete ebenfalls eine wirtschaftlichere Therapieoption. Abnehmende Verordnungszahlen von Anionenaustauschern stehen dem nicht entgegen.

Die Regelungen in Anlage III Nummer 35a bis 35c stellen keinen auf einer vergleichenden Nutzenbewertung basierenden Therapiealgorithmus dar. Es handelt sich um Verordnungsausschlüsse aufgrund von Unwirtschaftlichkeit von Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran. Für diese Wirkstoffe ist nach Nutzenbewertung nach § 35a ein Zusatznutzen nicht belegt und ist – abgesehen von den Ausnahmeregelungen - das angestrebte Behandlungsziel mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen.

Die von der AkdÄ zitierte Metaanalyse¹ fasst RCT die Bempedoinsäure mit Placebo bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko vergleichen, zusammen. Ein Vergleich mit anderen Lipidsenkern erfolgte nicht. Die Ergebnisse haben aufgrund verschiedener Limitationen (u. a. heterogenes Patientenkollektiv, unterschiedliche Co-Medikation, geringe Ereignisraten bei relativ kurzer (heterogener)

11 Klose, G.; Schirmer, B. (2021). Lipidsenkende Mittel. In: Ludwig, WD., Mühlbauer, B., Seifert, R. (eds) Arzneiverordnungs-Report 2021. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63825-5_31

12 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.. ESC/EAS Pocket Guidelines, Version 2019. Diagnostik und Therapie von Dyslipidämien.

https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf

13 ratiopharm GmbH. Fachinformation Colestyramin-ratiopharm®.

<https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Colestyramin-ratiopharm%20-%203.pdf?pzn=3740269>

Nachbeobachtungsdauer) einen eher explorativen Charakter. Insofern ergibt sich aus der Studie nichts anderes.

4. Einwand: Nennung möglicher Klassen von Lipidsenkern

Die **Amgen GmbH (Amgen)** führt aus, dass in der AM-RL Anlage III Nr. 35a-c zu Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran mögliche Substanzklassen von Lipidsenkern aufgelistet werden, deren Einsatz zu Minderkosten im Vergleich zu einem PCSK9-Hemmer führt. Das LDL-C Behandlungsziel und die Dringlichkeit seiner Erreichung hängen dabei vom individuellen Patienten und seinem CV-Risiko ab.

Die AM-RL Anlage III Nr. 35a-c sollte daher wie folgt geändert werden:

„Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (beispielsweise Statine, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, ACL-Hemmer) verbunden ist.“

Bewertung:

Dem Vorschlag der Stellungnehmerin wird nicht gefolgt. Die Aufzählung der Lipidsenker soll abschließend und insofern eindeutig sein.

5. Einwand: Aufzählung der Lipidsenker soll gestrichen werden

Novartis schlägt vor, um Folgeanpassungen der Anlage III bei Preisänderungen oder dem Hinzukommen neuer Therapieoptionen in den hier diskutierten Abschnitten zu vermeiden, die Wirkstoffaufzählung in der Klammer gänzlich zu streichen und wie folgt umzuformulieren: „Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, ACL-Hemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen, soweit patient*innen-individuelle medizinische Gründe nicht dagegen sprechen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich. [...]“.

Dies würde die Anforderungen z.B. des § 12 SGB V über den reinen Kostenaspekt der Therapien deutlicher machen.

Bewertung:

Die Aufzählung der Lipidsenker in Anlage III Nummer 35a bis 35c erfolgt um darzustellen, welche Wirkstoffklassen als wirtschaftlichere Behandlungsalternative zur Verfügung stehen und daher einer Therapie mit Evolocumab, Alirocumab oder Inclisiran vorzuziehen sind und wird vor diesem Hintergrund beibehalten.

6. Einwand: Aufnahme weiterer Facharztgruppen erforderlich

Amgen wendet ein, dass in der AM-RL Anlage III Nr. 35a-c, die Gefäßerkrankungen „cerebrovaskuläre Manifestation“ und „periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)“ als relevante Risikofaktoren, die eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern begründen, aufgeführt werden. Diese Erkrankungen werden regelhaft von Angiologen und Neurologen diagnostiziert und behandelt.

In der aktuellen Dyslipidämie Leitlinie werden zudem neurologische Grunderkrankungen wie Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) oder auch die Identifikation von

Plaques in Ultraschalluntersuchungen der Carotis für die Klassifizierung von Hochrisikopatienten herangezogen (DGK 201914).

Somit ist weiterhin nicht nachvollziehbar, warum die Berufsgruppe der Neurologen von der Verordnung von PCSK9-Hemmern ausgeschlossen bleiben sollte. Insbesondere da Neurologen die Verantwortung für die Therapie und Prävention des Schlaganfalls übernehmen, sollte ihnen für diese Hochrisikopatienten die Möglichkeit des Einsatzes eines PCSK9-Hemmers zur Verfügung stehen.

Für Evolocumab (35a) sollte die Richtlinie wie folgt ergänzt werden:

„Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Evolocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie, Fachärzte für Neurologie, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-Kardiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.“

Für Alirocumab (35b) und Inclisiran (35c) sollte die Richtlinie wie folgt ergänzt werden:

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit [Alirocumab / Inclisiran] muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie, Fachärzte für Neurologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

Bewertung:

Grundsätzlich sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, die Verordnung von Inclisiran für die beschriebene Patientengruppe unter hohem Risiko mit therapierefraktären Verläufen auf dafür spezialisierte Fachärzte einzuschränken. Allerdings müssen nur die Einleitung und Überwachung der Therapie durch die genannten Fachärzte erfolgen. Damit können Folgeverordnungen im hausärztlichen Bereich auch z. B. durch Fachärzte für Allgemeinmedizin erfolgen.

Die Stellungnehmerin führt aus, dass „cerebrovaskuläre Manifestation“ und „periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)“ regelhaft auch von Neurologen diagnostiziert und behandelt werden. Bei diesen Erkrankungen kann, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen, bei Versagen der maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie eine LDL-Apherese indiziert sein. Inclisiran sowie Evolocumab und Alirocumab sind zugelassen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. Anknüpfungspunkt für die Auswahl der spezialisierten Facharztgruppen in Nr. 35a bis c ist, dass diese im Rahmen ihrer jeweiligen Weiterbildung Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erwerben und die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen in den jeweiligen Kernbereich der Fachgebiete fällt, so dass diese z. B. auch mit einer maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie vertraut sind. Dies ist für Fachärzte der Neurologie im Allgemeinen nicht der Fall. Die Neurologie umfasst die Vorbeugung, Erkennung, Behandlung und Rehabilitation der Erkrankungen des zentralen, peripheren und vegetativen Nervensystems einschließlich der Muskulatur, entsprechend wird im Rahmen der Weiterbildung nicht die Fähigkeit zur Behandlung komplexer Fettstoffwechselstörungen vermittelt.

14Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2019. ESC/EAS Pocket Guidelines: Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf, abgerufen am: 28.04.2022.

Der G-BA sieht eine Ergänzung der Facharztgruppe der Neurologen daher als nicht sachgerecht an.

7. Einwand: Dokumentationsfrist von 12 Monaten nicht für alle Patienten zutreffend

Amgen führt aus, dass in der AM-RL Anlage III Nr. 35a-c zu Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran ein Dokumentationszeitraum von 12 Monaten für eine maximale diätetische und medikamentöse Therapie ohne eine ausreichende LDL-C Senkung gefordert ist, bevor die Verordnung erfolgen kann. Diese Formulierung ist insofern problematisch, weil sie eine – in der Praxis nicht vorhandene – Homogenisierung / Vereinheitlichung der definierten Hochrisikopatienten vornimmt und damit keinesfalls die medizinische Dringlichkeit und das patientenindividuelle Risiko berücksichtigt. Insbesondere bei der hier definierten Hochrisikopopulation gibt es Patienten, welche einen rasch progredienten Verlauf ihrer Erkrankung aufweisen und bei denen ein Zuwarten über 12 Monate zu einer Realisierung des medizinischen Risikos führen kann.

So wird in den aktuellen Leitlinien (DGK 2019¹⁴) für Patienten mit akutem Koronarsyndrom empfohlen, so schnell wie möglich – unabhängig von ihren LDL-C Werten – mit einer Hochdosis Statin-Therapie zu beginnen und diese nach einem kurzen Intervall von vier bis sechs Wochen zu überprüfen. Bei nichterreichen des Zielwertes wird dann in kurzen Intervallen eine Therapieeskalation empfohlen.

Eine pauschale Forderung nach einer 12-monatigen Dokumentationspflicht ist zudem nicht von medizinischer Notwendigkeit geprägt, da sich die maximale medikamentöse LDL-C Senkung bei allen verfügbaren Substanzen in der Regel nach spätestens drei Monaten erreichen lässt. Somit scheint es folgerichtig, und entspricht auch den aktuellen Leitlinienempfehlungen, dass die Dokumentationspflicht nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen sollte und in einer Spanne von mindestens drei Monaten bis höchstens 12 Monaten zu erfolgen hat – je nach patientenindividuellem Risiko und der tatsächlichen Distanz zum LDL-C Zielwert unter der Basistherapie.

Wir schlagen daher für die Dokumentationszeit in den Verordnungseinschränkungen die Angabe einer Spanne von drei bis 12 Monaten vor, welche der behandelnde Facharzt patientenindividuell, und unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Gesamtrisikos und damit verbundener medizinischer Dringlichkeit, treffen können sollte.

Bewertung:

Der G-BA sieht es als sachgerecht an, auf die LDL-Apheresebehandlung als Vergleichsmaßstab abzustellen. Sie wurde auch im Verfahren nach § 35a SGB V als „ultima ratio“ für Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie mit anderen Lipidsenkern nicht mehr infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Eine Dokumentationsfrist von 12 Monaten entspricht der geltenden Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Anlage I Nr. 1. Zur Angleichung und um gegebenenfalls erforderlichen Ausnahmeentscheidungen von dieser Vorgabe Rechnung zu tragen, wurde das Wort „grundsätzlich“ eingefügt. Aus den Einwänden ergeben sich keine Änderung. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine chronische und bei Feststellung der Indikation zur LDL-Apherese häufig bereits länger bekannte und medikamentös therapierte Erkrankung handelt.

Darüber hinaus liegen zustimmende Stellungnahmen von **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi)** sowie der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)** mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) vor.

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 – Nummer 35a, 35b und 35c (Bempedoin- säure)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 5. September 2022
von 16:45 Uhr bis 17:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Authmann

Frau Stein

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

Frau Dr. Claes

Herr Dr. Schöne

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

Herr Dr. Klebs

Herr Dr. Streich

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

Herr Dr. Bornholdt

Frau Dr. Look

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Klinge

Herr Dr. Wille

Beginn der Anhörung: 16:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, obwohl wir noch 30 Sekunden vor der Zeit sind, fange ich schon einmal an. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu der mündlichen Anhörung nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V. Es geht um die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, hier konkret Anlage III, Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse, und hier dann ganz konkret um Bempedoinsäure.

Wir haben ein entsprechendes schriftliches Stellungnahmeverfahren eingeleitet, und in diesem Verfahren hat zum einen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eine Stellungnahme abgegeben, zum anderen die Deutsche Diabetes Gesellschaft, Daiichi Sankyo Deutschland, AMGEN, Novartis Pharma und Sanofi-Aventis.

In den Stellungnahmen wurden im Wesentlichen als Bulletpoints vorgetragen, die Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen von Bempedoinsäure sei mit der der Statine nicht vergleichbar, weshalb Bempedoinsäure bzw. die ACL-Hemmer nicht in die Aufzählung aufgenommen werden sollten. Dies hat insbesondere die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vorgetragen.

Weiter wird eingewandt, die LDL-Senkung unter Bempedoinsäure sei im Gegensatz zu derjenigen unter den PCSK9-Inhibitoren nicht ausreichend, um die in der ESC/EAS-Leitlinie geforderten Zielwerte zu erreichen. Ein zwingender Einsatz von ACL-Hemmern vor dem Einsatz von PCSK9-Inhibitoren erscheine daher als nicht zweckmäßig im Sinne des § 12 Abs. 1 SGB V. Darauf weist insbesondere Sanofi hin.

Außerdem wird vorgetragen, dass Anionenaustauscher vor dem Hintergrund ihrer untergeordneten Rolle in der Versorgung aus der Aufzählung gestrichen werden sollten. Das ist insbesondere ein Anliegen von Novartis.

Ferner wird vorgetragen, dass – so AMGEN – die Aufzählung der Lipidsenker durch die Einleitung mit dem Wort „beispielsweise“ geöffnet oder – so Novartis – ganz gestrichen werden solle.

Zudem wird vorgetragen, die vorgesehene zwölfmonatige Dokumentationsfrist für maximale diätetische und medikamentöse Therapie sei zu lang; sie solle auf alle Fälle verkürzt werden. Das fordert AMGEN. – Schließlich sollen Fachärzte für Neurologie in den Kreis möglicher Verordner aufgenommen werden; auch das fordert AMGEN.

Das sind im Wesentlichen die Einwände, die vorgetragen worden sind.

Für die heutige mündliche Anhörung muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sind Herr Dr. Klinge und Herr Dr. Wille zugeschaltet. Für AMGEN sind Frau Stein und Frau Authmann zugeschaltet. Für Daiichi sind Frau Dr. Claes und Herr Dr. Schöne zugeschaltet, für Novartis Herr Dr. Streich und Herr Dr. Klebs. Für Sanofi sind Frau Dr. Look und Herr Dr. Bornholdt zugeschaltet.

Zunächst stelle ich die Frage an die Bänke und die Patientenvertretung: Gibt es von Ihnen zu dem, was von den Stellungnehmern vorgetragen wurde und was wir bereits diskutiert und aufgearbeitet haben, in der jetzigen ersten Runde Fragen? – Wenn dies nicht der Fall ist, würde ich den Stellungnehmern die Möglichkeit geben, ihre Auffassung hier noch einmal stichpunktartig vorzutragen.

Da ich keine Fragen sehe, würde ich gern mit der AkdÄ beginnen. Bitte tragen Sie nicht noch einmal ihre gesamte schriftliche Stellungnahme vor, wobei diese gar nicht so lang war, sondern nur die wesentlichen Punkte, damit wir das im Wortprotokoll noch einmal protokolliert haben.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir wollen es nicht wiederholen, aber unser Anliegen ist tatsächlich, dass mit der Aufnahme in diesen Klammersatz suggeriert wird, dass für die Bempedoinsäure

doinsäure überhaupt erst einmal ein Nutzen nachgewiesen ist, und das sehen wir nicht so. Wir sehen nicht einmal einen Zusatznutzen, der ja auch durch das AMNOG-Verfahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht festgestellt werden konnte. Aber in unseren Augen ist bisher nicht einmal ein Nutzen nachgewiesen.

Angeblich ist Ende 2022 die große Studie zu erwarten; das weiß man noch nicht ganz genau. Zumindest das, was bisher an Daten zur Bempedoinsäure vorliegt, ergibt sich aus kleineren Studien. Es gibt aber eine relativ aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2022, in die immerhin knapp 4.000 Patienten eingehen. In dieser Metaanalyse gibt es sogar eine Häufung von Todesfällen in der Bempedoinsäure-Gruppe, immerhin mit einem Faktor von 2,4 der Odds Ratio. Es ist nicht ganz signifikant, weil die Zahl dafür etwas zu gering war. Es gibt eine Häufung von Gichtanfällen um einen Faktor 3,4, und es gibt auch eine Häufung von kardiovaskulären Todesfällen, was wiederum nicht statistisch signifikant ist.

Insgesamt steht dem im Grunde genommen keine Reduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen gegenüber. Insofern sehen wir nicht einmal den Nutzen dieses Mittels.

Wir haben auch ein bisschen Probleme damit, dass man dies gleich auf die gesamte Gruppe der ACL-Hemmer überträgt bzw. mit aufnimmt. Es gibt eben bisher nur diese eine Substanz aus der Gruppe; was da an weiteren Substanzen in die Versorgung kommt, wissen wir noch nicht. Das ist unser Hauptproblem mit diesem Klammerausdruck, wo von einem gleichwertigen therapeutischen Nutzen oder einem vergleichbar erreichbaren Behandlungsziel gesprochen wird. Das sehen wir durch die Datenlage zurzeit in keiner Weise belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wille. – Dann machen wir mit AMGEN weiter. – Entschuldigung, Herrn Dr. Ermisch vom GKV-SV habe ich jetzt nicht gesehen.

Herr Dr. Ermisch: Ich habe zu den Ausführungen von Ihnen, Herr Wille, eine Rückfrage. Wenn man sich die Regelung anschaut, so sind die Statine doch – das ist zumindest mein Verständnis – nicht der richtige Bezugspunkt. Die Situation, die Sie im Prinzip jetzt für Bempedoinsäure beschrieben haben, liegt doch genauso für die PCSK9-Hemmer vor: Auch da haben wir keinen Beleg für einen Nutzen außer der reinen Senkung des Surrogatparameters LDL, hinsichtlich dessen wir noch nicht wissen, wofür genau er am Ende das Surrogat sein kann.

Wir kommen eigentlich nur zu dem Ergebnis, dass die Bempedoinsäure, da sie letztlich, was das angeht, genau die gleichen Ergebnisse gezeigt hat, nämlich keine für die relevanten Endpunkte, aber wenigstens günstiger als die PCSK9-Hemmer ist und vor diesen eingesetzt werden sollte. Das impliziert nicht, dass wir sie als gleichwertig mit den Statinen ansehen würden, nur dass wir sie eben aus reinen Kostengründen noch vorrangig vor den ebenso wenig mit Nutzen belegten PCSK9-Hemmern sehen würden.

Insofern stellte sich mir tatsächlich beim Lesen Ihrer Stellungnahme die Frage, ob wir vielleicht aneinander vorbeireden, also wir im Sinne des G-BA mit der Regelung und Sie mit Ihrem Verständnis, was der Klammerzusatz für Sie dann vermittelt und ob da vielleicht einfach das Problem liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Für die beiden auf dem Markt befindlichen PCSK9-Hemmer gibt es große Outcome-Studien, worin zumindest in dem weltweit untersuchten Globalkollektiv eine Reduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen gesehen wurde. Vor allen Dingen kann man das auf die Verringerung von nicht tödlichen Herzinfarkten reduzieren. Aber das ist zumindest gezeigt worden.

In unseren Augen sind das natürlich Ergebnisse, die von dem Ausmaß der Senkung her bescheiden sind, die gering sind, hinsichtlich derer man die Frage stellen kann, ob dies wirklich

auf den deutschen Versorgungsbereich übertragbar ist. Es gibt diese Subauswertungen für europäische Länder, wo das zumindest in dieser Form nicht mehr nachweisbar ist. Zumindest gibt es die Outcome-Studien für die PCSK9-Hemmer. Insofern würden wir da durchaus einen Unterschied zu dem sehen, was für die Bempedoinsäure zurzeit an Daten vorliegt. Wie gesagt, es kommt ja diese große Outcome-Studie mit exakt 14.014 Patienten; die Studie bzw. der Einschluss von Teilnehmern ist schon abgeschlossen, aber die Studie läuft noch bis zur endgültigen Auswertung und liegt somit eben noch nicht vor. Wir fragen uns, warum man mit einer Änderung dieser Richtlinie nicht so lange hätte warten können. Die Publikation oder die Veröffentlichung dieser Ergebnisse ist für Dezember 2022 vorgesehen. Aber wir sehen durchaus einen Unterschied zwischen Bempedoinsäure und den PCSK9-Hemmern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ermisch, noch einmal ein Versuch? – Nein; okay, alles klar. – Dann AMGEN, bitte.

Frau Stein (AMGEN): Wir haben die Ergänzung von „beispielsweise“ in der Klammer vorgeschlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Warum?

Frau Stein (AMGEN): Wir sehen, dass hier mögliche Substanzklassen von Lipidsenkern gelistet werden, deren Einsatz zu Minderkosten im Vergleich zu einem PCSK9-Hemmer führt. Da das Ganze aber vom LDL-C-Behandlungsziel und auch der Dringlichkeit der Erreichung abhängt, also vom patientenindividuellen kardiovaskulären Risiko, meinen wir, dieser Sachverhalt würde durch Aufnahme des Wortes „beispielsweise“ klarer werden.

Zudem haben wir angemerkt, was bereits in den vorangegangenen Stellungnahmeverfahren diskutiert wurde, dass aus unserer Sicht weiterhin Anpassungsbedarf beim Dokumentationszeitraum besteht. Die Dokumentationsfrist von grundsätzlich zwölf Monaten berücksichtigt ebenfalls nicht das patientenindividuelle Risiko und entspricht nicht dem in den aktuellen Leitlinien empfohlenen Vorgehen. Es könnte über diese zwölf Monate bereits zu einer Realisierung des medizinischen Risikos für die Patientinnen und Patienten kommen. Aus unserer Sicht sollte der Dokumentationszeitraum daher zum einen im Ermessen des behandelnden Arztes liegen und zum anderen eine Spanne von beispielsweise drei bis zwölf Monaten umfassen, um somit das patientenindividuelle Risiko zu berücksichtigen.

Schließlich besteht aus unserer Sicht weiterhin Anpassungsbedarf bei den möglichen Erstverordnern. In der Anlage III sind auch cerebrovaskuläre Manifestationen oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit als relevante Risikofaktoren festgehalten. In den aktuellen Leitlinien werden zudem weitere relevante neurologische Grunderkrankungen erwähnt, zum Beispiel der Schlaganfall. Diese Erkrankungen werden eben regelhaft von Angiologen und auch Neurologen diagnostiziert und behandelt. Daher sehen wir die Notwendigkeit, dass die Neurologen ebenfalls die Möglichkeit haben, ihren Hochrisikopatienten PCSK9-Inhibitoren zu verschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Nächstes habe ich Daiichi. – Frau Claes, bitte.

Frau Dr. Claes (Daiichi): Wir sehen die Aufnahme der ACE-Hemmer in der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35a bis c als folgerichtig an. Bempedoinsäure ist der erste Vertreter dieser neuen Substanzklasse und ist als oraler Lipidsenker zentral zugelassen. wurde am 1. November 2020 in Deutschland eingeführt und hat seit dem 1. November 2021 auch einen Erstattungsbetrag.

Wie Sie schon ausführten, vermeidet die Ausschöpfung der zu Statinen und Ezetimib add-on verwendeten Bempedoinsäure Mehrkosten für die Solidargemeinschaft, da dadurch eine LDL-C-Senkung ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger erreicht werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will der guten Ordnung halber hier anführen, dass die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die heute nicht vertreten ist, auch eine zustimmende

Stellungnahme zu dem vorliegenden Beschlussentwurf abgegeben hatte. – Dies sage ich nur, damit wir das auch entsprechend protokolliert haben.

Herr Dr. Schöne (Daiichi): Ich will gern noch einen Zusatz zu den medizinischen Fragen bezüglich der Outcome-Daten äußern. Es ist vollkommen richtig, diese Ergebnisse erwarten wir Ende dieses Jahres 2022. Was die Metaanalyse angeht, so ist sie ein wunderschönes Beispiel dafür, dass im Prinzip geringe Ereignisraten und vor allem Ereignisraten innerhalb einer Zulassungsstudie sehr schwierig einzuschätzen sind, weil das eben nicht Teil des Studienprotokolls war. Natürlich wird es aufgrund der Sicherheit mit aufgenommen.

Aber hinsichtlich der Gesamtmortalität kann ich zum Beispiel sagen: Auch von den Prüfern wurden alle Ereignisse, die aufgetreten sind, aber nicht kardiovaskulär waren, als nicht mit dem Medikament in Zusammenhang zu bringende Todesfälle beurteilt. So muss man das Ganze dann auch dementsprechend betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. Ich gebe Herrn Wille am Schluss noch einmal das Wort.

Wir hören jetzt die Stellungnehmer, damit sie nacheinander sprechen können, bevor wir jetzt in einen Diskurs eintreten, weil die AkdÄ jetzt hier als Stellungnehmer dabei ist, nicht quasi in der Sachverständigenfunktion, die sie sonst hat. – Herr Wille, Sie müssen sich jetzt in eine etwas andere Rolle einfügen; aber Sie kommen am Schluss noch einmal zu Wort.

Ansonsten diskutiert hier jeder mit jedem. Ich kann mir vorstellen, dass zu dem, was der Vertreter von Daiichi gerade gesagt hat, die anderen jetzt sagen würden: Nein, stimmt nicht, ist alles schlecht. Vor diesem Hintergrund führen wir keine Privatdiskussionen. – Jetzt kommt Novartis. Bitte, Herr Klebs.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Sie haben unsere zwei Punkte bereits zusammengefasst. Der erste Punkt. Wir haben vorgeschlagen, die regelhafte Nennung von Colestyramin zu streichen, weil Colestyramin in der Regelversorgung keinerlei Bedeutung mehr hat und damit diese mit starken Neben- und Wechselwirkungen verknüpfte Therapie in der starken Positionierung aus unserer Sicht nicht mehr adäquat ist.

Der zweite Punkt. Wir sind pragmatisch herangegangen und haben gesagt: Bevor wir bei jedem Verfahren wieder neue Diskussionen über den Inhalt der Klammer führen, streichen wir die Klammer doch gesamthaft, weil der weitere Absatz ausführt, dass es Therapieoptionen gibt, die eine kostengünstigere Versorgung ermöglichen könnten, und § 12 SGB V gilt sowieso grundsätzlich, sodass es im Grunde genommen keiner Detailausführung bedarf und eigentlich der Rest des Textes ausreicht, um eine wirtschaftliche Verordnungsweise einzufordern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Klebs, für diese pointierte Darstellung. – Sanofi.

Herr Dr. Bornholdt (Sanofi): Wir sind eher von der ESC/EAS-Leitlinie gekommen, die bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eine Senkung der LDL-C-Werte um 50 Prozent vorsieht. Das ist etwas, was mit PCSK9-Hemmern regelhaft erreicht wird, weil man da eine Senkung des LDL-C-Wertes um 60 Prozent hat und man bei Bempedoinsäure oder bei Kombination von Bempedoinsäure mit Ezetimib hier doch deutlich unterhalb der 50 Prozent liegt, sodass vielleicht eine regelhafte Anwendung bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko aus unserer Sicht nicht so angebracht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis, Herr Bornholdt. – Da bin ich jetzt noch einmal bei Herrn Ermisch und eben bei dem Hinweis: Ich sehe das auch nicht in einer Gleichrangigkeit, sondern eher als Option, die in einem fließenden Therapieschema je nach den Bedürfnissen des einzelnen Patienten jedenfalls in Erwägung zu ziehen ist. – Jetzt habe ich noch einmal Herrn Wille. – Bitte schön.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich will auch noch einmal unterstützen, was gerade gesagt worden ist. Ich glaube, wir hatten auch in dem Schreiben kurz erwähnt, dass wir Anionenaustauscher für

in der Versorgung nicht mehr relevant halten; die Anionenaustauscher werden im Grunde genommen nicht mehr eingesetzt.

Außerdem weise ich auf einen zweiten Punkt hin. So wie wir es auch in den Tragenden Gründen gelesen haben, wird als Behandlungsziel immer die LDL-Senkung genannt: LDL-Senkung ist nachweisbar, also therapeutischer Nutzen. – Das sehen wir nicht so. Dies ist eine Diskussion, die wir bereits häufiger geführt haben. Wir halten auch die Zielwerte, die zum Beispiel in der ESC-Leitlinie vorgegeben sind, für nicht evidenzbasiert.

Das ist übrigens auch die einzige Leitlinie, die derartige Zielwerte oder überhaupt Zielwerte als therapeutische Ziele vorgibt. Es findet sich nicht wieder in der amerikanischen, in der kanadischen Leitlinie und in britischen Leitlinien. Sie führen zwar Interventionsschwellen auf, ab wann zusätzliche Lipidsenker eingesetzt werden, führen aber nicht diese LDL-Ziele auf, die in der ESC-Leitlinie mit 55 mg/dl, bei Folgeereignissen sogar mit 40 mg/dl angegeben sind.

Ein weiterer Gesichtspunkt: Wir halten die Behandlungsziele, die nach unserem Eindruck dieser Änderung und auch den Tragenden Gründen zugrunde liegen, nicht für ausreichend gerechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war noch einmal die AkdÄ. – Ich frage noch einmal die Bänke, die Patientenvertretung: Gibt es danach Fragen, Anregungen, Kritik, Replikbedarf? – Das ist nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei den Stellungnehmern a) für ihre schriftlichen Stellungnahmen und b) dafür, dass sie uns die wesentlichen Punkte heute noch einmal vorgetragen haben. Wir werden das selbstverständlich noch einmal intensiv diskutieren und in unseren Abwägungsprozess einbeziehen.

Somit können wir diese Anhörung beenden. Noch einmal herzlichen Dank und einen schönen Resttag an die Stellungnehmer.

Schluss der Anhörung: 17:08 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens
 - 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren
 - 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 9. März 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 9. März 2022 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)

- Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c
- Nummer 44 Stimulantien

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der AM-RL Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der AM-RL werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 4. April 2022 zugeleitet:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Pro Generika e. V., Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Das Stellungnahmerecht des BVMed ist beschränkt auf Änderungen der AM-RL, die sonstige in die Arzneimittelversorgung nach § 31 SGB V einbezogene Leistungen betreffen.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen 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 6. Mai 2022

zu richten an:

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

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 9. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Per E-Mail

**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/nr

Datum:
4. April 2022

Stellungnahmeverfahren zu den Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III – Übersicht Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse, in Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. März 2022 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
– Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c

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

6. Mai 2022

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlagelhrer 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.

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
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	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/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	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
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	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
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	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 35a, Nummer 35b und Nummer 35c

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:	

Beschluss

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

Vom 9. März 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. März 2022 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen.

- I. Anlage III der AM-RL wird wie folgt geändert:
In Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c wird in der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte“ nach dem Wort „Cholesterinresorptionshemmer“ jeweils die Angabe „, ACL-Hemmer“ eingefügt.
- II. Die Änderungen der Richtlinie treten 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 9. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
– Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c

Vom 9. März 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf.....	3

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

In Anlage III Nummer 35a bis 35c der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ist die wirtschaftliche Verordnung der Wirkstoffe Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran geregelt. Entsprechend dieser Regelungen sind diese Wirkstoffe, abgesehen von den aufgeführten Ausnahmen, nicht verordnungsfähig solange sie jeweils mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern verbunden sind. Als Lipidsenker werden in einem Klammerzusatz die Wirkstoffgruppen Statine, Anionenaustauscher und Cholesterinresorptionshemmer aufgeführt.

Seit November 2020 ist der Lipidsenker Bempedoinsäure auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei Bempedoinsäure handelt es sich um ein Prodrug, dessen aktive Form die Adenosintri-phosphat-Citrat-Lyase (ACL), ein Enzym der Cholesterinbiosynthese, hemmt und darüber die Cholesterinbildung reduziert. Bempedoinsäure ist der erste in Deutschland verfügbare ACL-Hemmer.

Bempedoinsäure ist als Mono- und Kombinationstherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät.

Bempedoinsäure (Nilemdo®) wird dabei angewendet

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

Die fixe Kombination von Bempedoinsäure mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib (Nustendi®) wird angewendet

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

Bei seiner frühen Nutzenbewertung nach § 35a ist der G-BA für Nilemdo® und Nustendi® zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen jeweils nicht belegt ist (Beschlüsse vom 15. April 2021).

Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets ist der ACL-Hemmer Bempedoinsäure ein geeigneter Lipidsenker zur Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie. Im Vergleich zu Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran stellt Bempedoinsäure eine wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit dar. Daher wird die Gruppe der ACL-Hemmer wie folgt in die Aufzählung der Lipidsenker in Anlage III Nummer 35a bis 35c aufgenommen:

„Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, ACL-Hemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich. [...]“

3. Verfahrensablauf

Mit der Vorbereitung seiner Beschlüsse hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat über die Aktualisierung der Anlage III beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III der AM-RL wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 8. Februar 2022 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Februar 2022 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	13. Dezember 2021 17. Januar 2022	Beratung über die Änderung von Anlage III Nummern 35a, 35b und 35c
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Beratung der Beschlussvorlage und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zum 15.07.2021

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.

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 Ärztesellschaften 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

Organisation	Straße	Ort
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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

**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 (2022-Anl III - Nr 35a-c)

Datum:
12. August 2022

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 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) – Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 5. September 2022
um 16:45 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 **26. August 2022** per E-Mail (festbetragsgruppen@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.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen. Ausnahmsweise können Sie ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de richten.

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

Anlage