

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Bempedoinsäure (D-601) +
Bempeoinsäure/Ezetimib (D-602)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. März 2021
von 11:11 Uhr bis 12:16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Appelhans
Frau Bilgeri
Frau Dr. Philipp
Frau Dr. Claes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Endress
Frau Schmid

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

Herr Dr. Ehrlich
Frau Dr. Tobisch

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

Herr Dr. Bornholdt
Frau Dr. Look

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Stein
Frau Dr. Tabbert-Zitzler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Müller
Frau Dr. Trescher

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

Herr Dr. Wille
Herr Dr. Klinge

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung:**

Herr Prof. Dr. Laufs

Angemeldeter Teilnehmer der **D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.:**

Herr Prof. Dr. März

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

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):**

Herr Prof. Dr. Merkel

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen e. V. (DGFF):**

Frau Dr. Vogt

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin:**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft Nephrologie:**

Herr Prof. Dr. Schettler

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:11 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, Stellungnahmeverfahren Bempedoinsäure, ein Verfahren 601, und Fixkombi Bempedoinsäure/Ezetimib (602) Wir haben als Basis für die heutige Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Januar 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Daiichi Sankyo als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann gab es gemeinsame Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, der D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, dann von MSD Sharp & Dohme, von Novartis Pharma GmbH, von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, von Amgen GmbH, von Pfizer Pharma GmbH sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Herr Appelhans, Frau Bilgeri, Frau Dr. Philipp und Frau Dr. Claes, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Wille und Herr Dr. Klinge, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Laufs, für die D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. Herr Professor März, für die DDG Herr Professor Müller-Wieland – Herr Müller-Wieland? – dann machen wir ihn mit Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Merkel, für die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen Frau Dr. Vogt, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Schettler. – Danke schön. Jetzt frage ich noch mal: Herr Professor Müller-Wieland, sind Sie gerade über Polycom hereingekommen? Nein, Herr Müller-Wieland fehlt noch. – Dann müsste da sein für den vfa Herr Dr. Rasch, für MSD Herr Endress und Frau Schmid, für Novartis Herr Dr. Ehrlich und Frau Dr. Tobisch, für Sanofi Herr Dr. Bornholdt und Frau Dr. Look, Frau Stein und Frau Dr. Tabbert-Zitzler für Amgen, Frau Dr. Müller und Frau Dr. Trescher für Pfizer. – Jetzt frage ich noch mal nach Herrn Müller-Wieland. Sind Sie da, Herr Professor Müller-Wieland? – Okay, wunderbar; er ist da. Dann haben wir Sie alle.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wichtigsten Punkte der Dossierbewertung des IQWiG zu 601 und 602 einzugehen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Appelhans, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Appelhans (Daiichi Sankyo): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Einen schönen guten Morgen aus München. Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, im Rahmen dieser Anhörung zur Nutzenbewertung von Bempedoinsäure und der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib die wesentlichen Punkte und noch offene Fragen zu diskutieren.

Bevor wir zum eigentlichen Thema kommen, würden wir, das heißt mein heute erschienenes Team, das sich Corona-konform versammelt hat, und ich, uns gerne vorstellen wollen.

Frau Dr. Claes (Daiichi Sankyo): Mein Name ist Christa Claes, ich bin promovierte Gesundheitsökonomin und arbeite als Market-Access-Managerin bei Daiichi Sankyo. Derzeit begleite ich die Bempedoinsäure durch die Nutzenbewertung.

Frau Dr. Philipp (Daiichi Sankyo): Mein Name ist Dr. Anika-Anina Philipp, ich bin promovierte Apothekerin und habe das Dossier aus medizinischer Sicht betreut.

Frau Bilgeri (Daiichi Sankyo): Guten Tag! Mein Name ist Andrea Bilgeri, ich bin ebenfalls Apothekerin und leite den Bereich Marktzugang und Erstattung bei Daiichi Sankyo Deutschland.

Herr Appelhans (Daiichi Sankyo): Mein Name ist Oliver Appelhans; ich bin diplomierter Chemiker, seit über 25 Jahren in der Pharmaindustrie tätig, seit 15 Jahren bei Daiichi Sankyo und in den letzten vier Jahren als Geschäftsführer bei der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.

Aus unserer Sicht möchten wir heute drei Punkte für die Diskussion besonders hervorheben. Erstens. Kardiovaskuläre Ereignisse sind mit circa 330 000 Todesfällen pro Jahr – und das ist, anders gesagt, mehr als jeder dritte Todesfall in Deutschland – Todesursache Nummer eins. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt stehen im direkten linearen und kausalen Zusammenhang mit erhöhten LDL-C-Werten. Daher hat LDL-C einen besonderen Stellenwert als eine der wichtigsten Risikofaktoren und ist eine anerkannte Steuergröße im Behandlungsmanagement. Wir vertreten die Auffassung, dass ein Konsens von Zulassungsbehörden, Fachgesellschaften, medizinischen Experten und auch Behandlungsleitlinien besteht, dass bei Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eine LDL-C-Senkung notwendig ist und ein hoher therapeutischer Bedarf für eine intensive LDL-C-Reduktion besteht.

Zweitens. Circa 80 Prozent der Patienten mit einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko können trotz ausgeschöpfter LDL-C-senkender oraler Lipidtherapie ihre Zielwerte nicht wie dringend benötigt, erreichen. Die derzeitigen oralen Behandlungsoptionen wie Statin und Ezetimib haben Therapielimitationen; denn zum einen reicht die LDL-C-senkende Wirkung für einen relevanten Teil der Patienten nicht aus, trotz Ausschöpfung der oralen Lipidsenker, und zum anderen sind insbesondere Statine zusätzlich mit muskelassoziierten Nebenwirkungen behaftet, die auch die Ausschöpfung der individuellen maximal tolerierbaren Dosierung begrenzt. Weitere Therapieoptionen sind lediglich PCSK-9-Hemmer oder – als ultima ratio – die Lipidapherese; jedoch hat nur ein geringer Anteil Patienten Zugang zu diesen Optionen. Somit ergibt sich für uns eine deutliche Versorgungslücke im medikamentösen Behandlungspfad für neuartige orale Therapieoptionen nach Ausschöpfen von Statin- und Ezetimib-Therapie und vor dem Einsatz von PCSK-9-Hemmern oder der Lipidapherese.

Drittens. Bempedoinsäure sowohl in der Monosubstanz als auch in der Fixkombination adressiert genau diese Versorgungslücke. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bempedoinsäure wurde in einem umfangreichen Studienprogramm mit circa 4.000 Patienten in fünf Phase-III-Studien getestet. Es konnte eine signifikante Reduktion des LDL-C-Wertes von 17 bis 28 Prozent als Monosubstanz und in der Fixkombination von bis zu 38 Prozent gegenüber lipidsenkender Begleittherapie erzielt werden. Die gepoolte Sicherheitsanalyse aller vier Studien der Monosubstanz mit mehr als 3.600 Teilnehmern zeigt, dass Bempedoinsäure gut verträglich ist und keine relevanten Sicherheitsnachteile aufweist. Zudem hat Bempedoinsäure ein deutlich geringeres myotoxisches Nebenwirkungspotenzial, da Bempedoinsäure vorrangig in der Leber und nicht in den Muskelzellen wirkt.

Im Kontext der Nutzenbewertung zeigen die Studien hiermit aus unserer Sicht klar, dass Bempedoinsäure einen Zusatznutzen bringt. Die Monosubstanz bietet die Möglichkeit, die patientenindividuelle Verträglichkeit und Wirksamkeit zusätzlich zu bereits bestehender Therapie mit Ezetimib zu testen

und steht nur in der Monatspackung zur Verfügung. Die Fixkombination wird für die langfristige Therapie eingesetzt, erreicht die höchste LDL-C-Reduktion und steht den Patienten in einer Quartalspackung zur Verfügung.

Zum Abschluss kurz zusammengefasst: Es besteht derzeit eine erhebliche Versorgungslücke und ein therapeutischer Bedarf für eine weitere orale lipidsenkende Therapieoption für Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, die trotz maximaler oraler lipidsenkender Therapie ihre LDL-C-Werte nicht ausreichend senken konnten. Gleichzeitig ist für viele Patienten eine Therapieeskalation mit PCSK-9-Hemmern oder der Lipidapherese nicht verordnungsfähig. Wir sind deshalb fest davon überzeugt, dass Bempedoinsäure als Add on zu maximaler oraler lipidsenkender Therapie diese Versorgungslücke adressiert und dass Bempedoinsäure in der patientenindividuellen Abwägung des behandelnden Arztes eine relevante Therapieoption ist, für die wir einen Zusatznutzen beanspruchen. – Herzlichen Dank. Wir stehen nun gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Appelhans, für diese einleitenden Bemerkungen. Ich knüpfe sofort an das an, was sie zum Schluss gesagt haben. Sie haben von einer Versorgungslücke gesprochen. Deshalb meine Frage an die Praktiker angesichts der bereits verfügbaren und etablierten Präparate zur Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie: Welche Patientengruppe würde aus Ihrer Sicht speziell von einer Therapie mit dem neuen Wirkstoff profitieren? Dann eine weitere Frage, weil die PCSK-9-Hemmer angesprochen worden sind: Ist die Zielpopulation mit einem Patientenkollektiv vergleichbar, für das PCSK-9-Inhibitoren angezeigt wären? Das ist gerade von Herrn Appelhans nicht so gesehen worden. Und die dritte Frage: Wie sehen Sie das Nebenwirkungsprofil von Bempedoinsäure auch im Vergleich zu den bekannten, in dieser Therapiesituation einzusetzenden Lipidsenkern? Das geht an die Praktiker, an die Kliniker. Wer möchte dazu beginnen? Entweder im Chat ein „x“ schicken oder winken. Es winkt keiner, es schickt keiner was. Doch! – Jetzt habe ich Herrn Professor Schettler, bitte, und dann Herrn Laufs.

Herr Prof. Dr. Schettler (DGN): Ganz herzlichen Dank. – Vielleicht: Welche Risikogruppe ist betroffen? Das ist natürlich die Risikogruppe per se, die kardiovaskuläre Erkrankungen hat, bei der wir aus unserer Sicht eine lipidsenkende Therapie für notwendig halten. Das ist wirklich aus der Praxis gesprochen, wo ich eine Therapiemaßnahme ergreifen muss. Im Detail ist es zurzeit so, dass, wenn wir zielwertorientiert therapieren, dass nicht in einem unerheblichen Maße Statin-assoziierte Myopathien auftreten. Da sehe ich tatsächlich auch die Therapielücke, weil letztendlich die Patienten in diesem Bereich untertherapiert sind. Wir müssen teilweise mit Alternativpräparaten arbeiten, die eigentlich nicht die richtige Indikation, will ich einmal sagen, erfüllen. Fenofibrat sei hier beispielsweise genannt, was nicht zielgerichtet LDL-Cholesterin absenkt, sondern eher die Triglyceride. Am Ende muss man einfach sagen: Es ist tatsächlich ein Präparat, das diesbezüglich eine Alternative darstellt.

Bezüglich der Gewichtung zu den PCSK-9-Inhibitoren muss man sagen, ist die Bempedoinsäure sicherlich vor den PCSK-9-Inhibitoren zu sehen, zumal es letztendlich auch an der Potenz liegt. Die Beeinflussungs- oder Absenkungsrate, insbesondere des Kombinationspräparates liegt in der Größenordnung von etwa nahe 25 bis 30 Prozent, vielleicht in manchen Fällen auch etwas mehr. Das sollte man aber therapeutisch letztendlich vor die Gabe von PCSK-9-Inhibitoren setzen. Bezüglich der Verträglichkeit kann ich – das Präparat ist seit November auf dem Markt – persönlich nur sagen, dass es in den meisten Fällen sehr gut vertragen wird. Es gibt nach wie vor Patienten, die es nicht vertragen. Diese sind aber, muss ich sagen, aus meiner Sicht eher die Ausnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schettler. – Jetzt habe ich Herrn Professor Laufs, dann Frage von Herrn Marx, GKV-SV. – Herr Laufs.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): In dem breiten Konsens, den wir vorgelegt haben, ist der zentrale Punkt, dass das LDL-Cholesterin ein kausaler Faktor für die Arteriosklerose ist, der notwendig ist, damit Plaques entstehen und ausreichend ist und deshalb das zentrale Therapieziel darstellt. Das ist ein entscheidender Konsens, der breit über die Fachgesellschaften erzielt wurde. Aktuell stellte es sich in Deutschland nach den IQVIA-Daten so dar, und wir konnten 300.000 Datensätze von Hochrisikopatienten auswerten, also ausschließlich Patienten mit dem hohen kardiovaskulären Risiko, das selbst unter einer optimierten Therapie einschließlich einer Fixdosiskombination aus Statin und Ezetimib ganz explizit nur in dieser Hochrisikogruppe bei 30 Prozent ein LDL-Wert unter 70 bzw. bei etwa 11 Prozent ein LDL-Wert unter 55 mg/dl, dem aktuellen Therapieziel der Fachgesellschaften in Deutschland und Europa, erzielt wurde. Es gibt also einen erheblichen Bedarf für weitere LDL-senkende Therapien, insbesondere in dieser Kategorie der Hochrisikopatienten. Das ist sozusagen zusätzlich zu der Verfügbarkeit von PCSK-9-Hemmern. Die Verordnungszahlen sind bekannt, die in der Realität in Deutschland nur einer sehr kleinen Zahl, einem Bruchteil dieser Patientengruppe tatsächlich zur Verfügung stehen. Insofern teile ich uneingeschränkt die Einschätzung des Kollegen Schettler.

Letzter Punkt, unerwünschte Wirkung: Die Besonderheit ist, dass es sich hier um einen „Prodrug“ handelt und das aktivierende Enzym in der Skelettmuskelzelle nicht exprimiert wird. Das ist insofern wichtig, weil statinassoziierte Muskelbeschwerden ganz erheblich zu der Unterversorgung in Bezug auf LDL-Senkung in Deutschland beitragen und wir hier ein Studienprogramm vorliegen haben, das eine ganz erhebliche Besonderheit und Alleinstellung hat, dass aufgrund dieses besonderen Wirkmechanismus Patienten mit muskulären Beschwerden gezielt in das Studienprogramm eingeschlossen sind. Das ist also ein fundamentaler Unterschied zu anderen Studienprogrammen, die wir schon gemeinsam diskutiert haben, und sich hier eine Verträglichkeit bei diesem komplexen – das weiß jeder aus der Praxis – Patientenkollektiv auf Placeboniveau zeigt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Laufs. – Jetzt habe ich ergänzend dazu Frau Dr. Vogt von der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen, und dann hätte ich die erste Frage von Herrn Marx. – Frau Dr. Vogt, bitte.

Frau Dr. Vogt (DGFF): Vielen Dank auch von meiner Seite. Ich möchte noch einen Aspekt zusätzlich zu den beiden Vorrednern, denen ich voll zustimme und was ich nicht wiederholen wollte, ergänzen, dass wir mit einem neuen Präparat nun eine weiter verbesserte Möglichkeit haben, diese Hochrisikopatienten individueller zu behandeln. Die Komplexität wurde dargestellt. Wir haben bei den Patienten ganz unterschiedliche individuelle Bedingungen. Im Vergleich, weil Sie gefragt hatten, wann PCSK-9-Inhibitoren, wann die Bempedoinsäure, gibt es Patienten, bei denen der Schritt, den wir erreichen müssen, um den Zielwert zu erreichen, nicht mehr sehr groß ist oder der noch sehr groß ist. Mit einem weiteren Präparat haben wir eine weitere Möglichkeit, individueller auszuwählen, was der Patient braucht und was wir bei diesem Patienten nutzen. Das heißt, wir haben zusätzliche Präparate, aber auch bessere Alternativpräparate, um im Einzelfall wirklich zu schauen, was der einzelne Patient braucht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Vogt. – Jetzt Herr Marx, bitte, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – ich habe eine Rückfrage direkt an Herrn Professor Laufs. Sie haben noch einmal die Bedeutung vom LDL-C für die Entstehung von arteriosklerotischen Plaques und auch für die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen herausgestellt. Deshalb wollte ich fragen, wie Sie die Ergebnisse der Studie vor diesem Hintergrund bewerten, weil wir hier an kardiovaskulären Endpunkten nur eine Senkung von nicht tödlichen Myocardinfarkten sehen, die teilweise grenzwertig

war. In der Subgruppenanalyse hat man gesehen, dass es eine Effektmodifikation gab, dass nur die Patienten, die wirklich eine Reduktion von nicht tödlichen Myocardinfarkten hatten, die ausgehend von einem LDL-C von höher 100 mg/dl hatten. Könnten Sie das vor dieser postulierten Kausalität von LDL-C und kardiovaskulären Endpunkten bewerten und vielleicht einen Erklärungsansatz bieten?

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Ja, selbstverständlich. – Das vorliegende Studienprogramm ist nicht gepowert, um kardiovaskulären Tod und Myokardinfarkte zu untersuchen, sondern der Endpunkt dieser Studie – und das ist auch adäquat so und in Übereinstimmung mit der Sichtweise der europäischen Zulassungsbehörde, der EMA – ist das LDL-Cholesterin. Die Studie, die die kardiovaskulären Endpunkte wie Myokardinfarkt, Tod in den MACE-Endpunkten untersucht, heißt Clear Outcome und ist vollständig rekrutiert. Die Daten liegen jetzt noch nicht vor. Was vorliegt, sind genetische Untersuchungen, die zeigen, dass das Target, also die Zielstruktur der Bempedoinsäure, die ATP-Citrat-Lyase oberhalb der HMG-CoA Reduktase in den Stoffwechselweg eingreift, dass Träger von Mutationen, die zu einer Steigerung oder Abschwächung der Aktivität führen, pro Milligramm pro Deziliter LDL-Cholesterin dieselben Effekte auf klinische Endpunkte zeigen wie die Statine und es entsprechend auch keinen negativen Phänotyp in diesen genetischen Analysen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Laufs. – Jetzt habe ich noch ergänzend Herrn Professor Schettler, dann würde ich Herrn Marx fragen, ob die Frage beantwortet ist, dann habe ich Herrn Dr. Wille von der AkdÄ. – Herr Professor Schettler.

Herr Prof. Dr. Schettler (DGN): Vielleicht noch mal ganz kurz und eindringend, was Herr Kollege Laufs gerade gesagt hat: Wir fokussieren auf LDL-Cholesterin als Risikofaktor. Das ist völlig unstrittig. Was wir heute dazu sagen können, ist, dass egal, mit welcher Methode wir versuchen, in den Zielbereich hineinzukommen, wenn wir eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen sehen, sodass es – ich sage es jetzt mal – völlig unabhängig von dem Wirkstoff ist. Wir müssen LDL-Cholesterin absenken, um weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Das ist das, was wir eigentlich in der Vergangenheit in vielschichtigen Wirkstoffen, aber mittlerweile auch in vielen Studien haben zeigen können und sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Herr Marx, Frage beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Dr. Wille von der AkdÄ. – Bitte schön, Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich würde jetzt ungern die große Diskussion mit der LDL-Senkung aufmachen, ob das auf jeden Fall in jedem Zielbereich und mit jedem Mittel wirklich eine Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten zur Folge hat. Wir sehen das – das haben wir in vorherigen Besprechungen von solchen Mitteln auch häufiger klargemacht – nicht so ganz eindeutig, zumindest nicht in alle Zielbereiche. Es ist sicherlich nicht so, dass je weiter man die LDL-Werte absenkt, desto größer zum Beispiel die Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität ist. Das ist in großen klinischen Studien ausreichend gezeigt.

Ich denke, wir sollten uns auf die tatsächliche Datenlage von Bempedoinsäure konzentrieren. Ob die im weiteren Verlauf ein weiteres Potenzial hat, wenn man andere und größere Studien durchführt, sei dahingestellt. Aber im Augenblick haben wir eigentlich nur diese beiden Studien, die vom pharmazeu-

tischen Unternehmer angegeben worden sind, die HARMONY- und WISDOM-Studie. Da muss man erst mal sagen, dass – da würden wir dem IQWiG zustimmen – diese beiden Studien im Grunde nicht zur Nutzenbewertung taugen, auch nicht, wenn man die LDL-Zielwertstrategie, wie etabliert oder gewünscht wird, ansieht. Da muss man einfach sagen, dass in beiden Studien die Basistherapie von LDL-Senkung nur in 50 Prozent der Fälle etwa mit dem hochdosierten, maximal toleriert dosierten Statin durchgeführt worden ist. In der Kontrollgruppe ist die LDL-senkende Therapie nicht optimiert worden. Erst nach 24 Wochen konnte überhaupt eine Eskalation stattfinden. Da wurde noch mal die Statindosis von 10 Prozent, 8 bis 10 Prozent der vorher moderat dosierten Statine hochgesetzt. Die vorher schon nicht ausreichende Therapie, wenn man die LDL-Senkung als Ziel hat, mit Ezetimib wurde gerade mal um 1 Prozent von 7 auf 8 oder 9 Prozent je nach Studie erhöht. Von daher ist offenbar in diesen beiden uns zur Verfügung stehenden Studien die Therapie in der Kontrollgruppe nicht optimiert worden. Insofern können diese beiden Studien und damit die bisher verfügbare Datenlage keine Auskunft über den Zusatznutzen gegenüber einer auf LDL-Zielwerte gerichteten optimierten Therapie geben.

Wir haben uns diese Studien dennoch angesehen, auch unter der Vorstellung, dass vielleicht doch eine moderate oder mindestens moderate Statindosierung, die immerhin bei 85 bis 95 Prozent der Patienten durchgeführt worden ist und die zumindest von einigen als ausreichend gesehen wird. Wir haben sie uns unter diesem Aspekt angeschaut. Herr Marx hat es schon gesagt, das einzige, was bisher gezeigt werden konnte, ist eine Reduktion von nichttödlichen Myokardinfarkten. Das war ganzheitlich auch nur in der Gruppe von Patienten mit einem Basis-LDL-Wert von über 100 mg-Prozent gegenläufig, also eher die Richtung bei den Patienten, die einen Wert darunter hatten.

Worauf ich vor allen Dingen hinweisen möchte, ist die Verträglichkeit. Da war es durchaus so, dass einige unerwünschte Wirkungen deutlich häufiger waren. Zum Beispiel war die Zahl der Patienten mit Gewichtssymptom gegenüber der Kontrollgruppe auf das 3,5-Fache angestiegen, die Harnsäureerhöhung korrespondierend damit war 3-fach erhöht, die renalen Ereignisse, darunter auch Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate um das 2,2-Fache erhöht, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse 1,4-fach erhöht, Muskelsymptome – es wurde gerade gesagt, dass das überhaupt nichts mit den Muskeln macht – auf das 1,3-Fache erhöht. Ich will das jetzt nicht überbewerten, aber die Mortalität ist immerhin numerisch ebenfalls höher gewesen von 0,95 gegenüber 0,4, wie gesagt, numerisch in der Kontrollgruppe.

Unter Betrachtung dieser Datenlage können wir bisher keinerlei Anhalt für einen Zusatznutzen erkennen, wobei wir natürlich auf weitere Ergebnisse warten, und durchaus einen Stellenwert von dem Mittel sehen, aber mit der bisherigen Datenlage eigentlich nicht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille, für diese Positionierung der AkdÄ. – Jetzt habe ich als Reaktion darauf, vermute ich, Herrn Professor Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft und Frau Dr. Claes für den pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön, Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Hecken, herzlichen Dank für das Wort. – Ich möchte kurz kommentieren, und zwar Bezug nehmend auf die Aussage von Herrn Wille. Das kann man so nicht im Raum stehen lassen, das möchte ich ganz klar sagen. Auch wenn bestimmte Dinge immer wiederholt werden, werden sie deshalb nicht richtiger. Also international akzeptiert ist, dass ein LDL-Cholesterin bzw. erhöhte atherogene Lipoproteinpartikel – und das repräsentiert das LDL – ein kausaler Risikofaktor ist. Es gibt kein Gebiet in der Medizin – und es ist auch gut, dass jetzt ein Wortprotokoll geführt wird –, das wahrscheinlich so gut belegt ist, und zwar kombiniert aus genetischen Da-

ten, aus erbbiologischen Daten, aus molekularen und zellbiologischen Daten, tierexperimentellen Daten und natürlich auch interventionellen Daten. Diese grundsätzliche Aussage ist keine Hypothese mehr. Es wird natürlich nicht widersprochen, wenn man Studien nimmt, die dafür nicht angelegt und damit nicht auswertbar sind. Sonst sind wir hier auch sehr formal und korrekt, welches Studiendesign man für welche Aussage verwenden kann. Das heißt, LDL-Cholesterin ist ein kausaler Risikofaktor, und in allen Studien, in denen ein Weg gefunden worden ist, das LDL-Cholesterin zu senken, indem der Abbau über den LDL-Rezeptor in der Leber stimuliert wird, war bisher immer assoziiert mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Wie gesagt, das ist belegt.

Zweitens. Auf die Studienkommentierung gehe ich deshalb nicht ein, weil sie falsch ist. Wir können nicht Studien nehmen, die im Entwicklungsprogramm sind. Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie ist designt, sie läuft, und wir müssen die Ergebnisse abwarten. Zuvor kann man dazu keine Aussage machen. Nächster Punkt ist – das wissen wir auch von allen Therapien, insbesondere von den unterschiedlichen Wirkmechanismen der LDL-Cholesterin senkenden Therapien –, dass, wenn sie einen unterschiedlichen Angriffspunkt haben, im LDL-Cholesterinstoffwechsel eigentlich im Prinzip immer – das gilt für die Statine, das gilt für die Cholesterinresorptionshemmer, das gilt für die PCSK-9-Antikörper, und das gilt eben jetzt auch für die Bempedoinsäure – ein additiver Effekt auf das LDL-Cholesterin. Wir haben einen Medical need, den kann man nicht einfach wegwischen, das heißt zielwertorientierte Therapie selbst unter der Versorgung der Medikamente, auch in höheren Dosierungen, der Zielwert erreicht dort 320 Prozent – Herr Laufs ist darauf eingegangen –. Die Nebenwirkungsrate ist gut verträglich. Herr Wille, wenn man die Studie zitiert, sollte man allerdings auch das Fach „Übersicht über die absoluten Zahlen“ anschauen. Absolut sind die Dinge, die Sie beschrieben haben, sehr gering. Es wird zudem auch in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass Patienten mit anamnestischen Hinweisen für Gicht nicht die ideale Patientenpopulation sind, nach der Herr Hecken vorhin gefragt hat.

Aus unserer Sicht sind die Studien durchaus auswertbar, auch wenn sie eine kurze Studiendauer hatten, weil wir wissen das: Bei allen LDL-cholesterinsenkenden Studien haben Sie nach sechs bis acht Wochen einen verlässlichen Responsebereich auf das LDL-Cholesterin, sodass, um diese Frage zu klären, ein Studienprogramm auch mit zwölf Wochen adäquat ist für diese spezifische Aussage. Mein letzter Satz ist, weil ich für die Deutsche Diabetes Gesellschaft spreche: Die Patienten mit Diabetes mellitus sind Hochrisikopatienten, und auch hier haben wir eine Zielwerterreichung auch in der DA VINCI-Studie gut analysiert und in unseren Registern bis jetzt weit unter 20 Prozent. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Jetzt Frau Dr. Claes vom pharmazeutischen Unternehmer und dann Frau Bickel mit einer Frage. – Frau Dr. Claes.

Frau Dr. Claes (Daiichi Sankyo): Vielen Dank. – Ich möchte Professor Müller-Wieland in einer Sache ergänzen, und zwar zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die maximale tolerierbare Statindosis ist nicht mit einer Statinhöchstosis gleichzusetzen. Die maximale tolerierbare Statindosis kann nach Maßgabe des Arztes patientenindividuell eine moderate oder niedrige Statindosis sein oder auch kein Statin enthalten. Eine Ausschöpfung der Statintherapie ist zudem begrenzt durch die Limitation der Statintherapie einerseits, die bekannte Rule of six, dass mit Verdoppelung der Statindosis auch nur 6 Prozent weitere LDL-C-Senkungen verbunden sind. Andererseits nehmen mit steigender Statindosis auch die statinassoziierten Muskelsymptome zu. So treten zum Beispiel CK-Werte des Zehnfachen der oberen Norm bei Höchstdosis von Simvastatin, Atorvastatin oder Pravastatin bei circa 1 Prozent der Patienten oder bei Rosuvastatin bei 0,5 Prozent auf. Der Anteil der Patienten mit Ezetimib-Vorbehandlung in der Studie ist mit 10 Prozent sogar höher als das, was wir

derzeit in der deutschen Versorgungsrealität haben. Ich zitiere hier den Arzneimittelverordnungsreport, wo es 5,8 Prozent sind. Damit repräsentieren diese Studienpopulationen die deutsche Versorgungsrealität. Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im Studienprogramm bestmöglich und korrekt abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Claes. – Jetzt habe ich noch ergänzend Herrn Professor März, dann Frau Bickel mit der Frage, damit wir diesen Block, also Reaktionen auf die Stellungnahme der AkdÄ, abgearbeitet haben. – Herr Professor März.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Vielen Dank, Herr Hecken, für die Einladung und die Möglichkeit, hier zu sprechen. – Ich möchte eigentlich nur ganz kurz und knapp noch mal in Erinnerung rufen: Diese Substanz hat einen Stellenwert in der ärztlichen Praxis, und zwar vor der Initiierung einer PCSK-9-Therapie. Wir haben schon die Ausführungen von Uli Laufs gehört, die Zielwerterreichung ist trotz – das wissen wir aus der Versorgungsforschung – der Verfügbarkeit von PCSK-9-Hemmern immer noch virulent, immer noch anhängig. Hier gibt es ganz klar eine Versorgungslücke. Wenn ich mit Statinen und Ezetimib am Ende bin und eine Brücke hin zur PCSK-9-Hemmertherapie bauen will, dann brauche ich die Bempedoinsäure.

Die zweite große Indikationsgruppe sind aus meiner Sicht diejenigen Patienten, die vor allem wegen der Muskelbeschwerden mit Statinen hadern. Gerade da stoßen wir – aber nicht ausschließlich, ich glaube, das ist noch mal wichtig zu betonen – bei Patienten mit den Statin-indizierten Muskelbeschwerden, aber nicht ausschließlich in diesem Kollektiv, an Grenzen. Selbst wenn man die Studien sehr konservativ interpretiert, die zur Statinunverträglichkeit vorliegen, kann man sagen, es sind 5 bis 10 Prozent der Patienten, die mit Statinen behandelt werden, die dieses Problem haben. Insofern würde uns Bempedoinsäure in der Versorgung von Hochrisikopatienten extrem helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor März. – Jetzt Frau Bickel, Kasernärztliche Bundesvereinigung. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und zu dem, was Sie gesagt haben, Herr Professor März. Wieso haben Sie ein Studiendesign gewählt, wo Sie erst nach Woche 24 eine Anpassung der lipidsenkenden Therapie zugelassen haben? Herr Professor März hat gerade gesagt, dass er dieses neue Medikament eigentlich nach Ausschöpfen von Statinen und Ezetimib und vor den PCSK-9-Inhibitoren sieht. Dann noch die Frage: Warum ist Ezetimib nicht in dieser Studie oder nur so unzureichend eingesetzt worden? Warum war das erst ab Woche 24 überhaupt erlaubt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Dann habe ich Frau Dr. Claes vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Claes (Daiichi Sankyo): Vielen Dank. – Sie hatten zwei Fragen. Es ging einmal um die Eskalation bei Woche 24 und zum Anteil Ezetimib. Zu der ersten Frage: Die Patienten waren in einer Run-in-Phase stabil auf eine lipidsenkende Therapie eingestellt; das wurde extra sichergestellt. Zu Woche 24 erhielten die Studienärzte eine Mitteilung, wenn der Patient eine Progression hatte. Insgesamt erhielten am Ende nur 1 Prozent der Patienten der Studienpopulation eine Eskalation der Therapie. Das zeigt, dass sie sehr gut auf die begleitende lipidsenkende Therapie eingestellt waren. Der Hintergrund ist darin zu sehen, dass auch das LDL-C bei allen Studienärzten verblindet war. Das gewährleistet, dass wir keine Verzerrung in der RCT haben.

Zum Teil 2, Anteil der Patienten mit Ezetimib: Hier ist zu bedenken, dass während der Laufzeit der Studien erst die Ezetimib aus den Unterlagenschutz entfallen ist und weil die lipidsenkende Therapie eine begleitende Therapie ist und keine Studienmedikation, dort die Verordnungsrestriktion der Ezetimib gegriffen hat, und zwar in allen Ländern. So ist beispielsweise erst 2018 der Verordnungsauusschluss von Ezetimib in Deutschland aufgehoben worden. Festzuhalten ist, dass die Patienten sehr gut auf eine maximale lipidsenkende Therapie eingestellt worden sind und dass sie auch im Verlauf kaum Änderungen bedurften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr März, Sie haben gewunken. War das eine Wortmeldung dazu, oder war das nur einfach so Winken aus Fröhlichkeit? – Dann Frau Bickel.

Frau Bickel: Darf ich noch mal nachfragen? Ehrlich gesagt, das habe ich nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch nicht.

Frau Bickel: Erstens gab es keinen Verordnungsauusschluss für Ezetimib, es gab einen Therapiehinweis. Was ich jetzt nicht verstanden habe: Sie haben gesagt, nur 1 Prozent brauchte überhaupt eine Eskalation. Warum brauchten die dann überhaupt das neue Medikament? Das verstehe ich nicht. Dann hätte man auch das neue Medikament nicht geben müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? Frau Dr. Philipp vom pU hat sich gemeldet oder Frau Dr. Claes. Wer möchte? Beide?

Frau Dr. Claes (Daiichi Sankyo): Frau Philipp hatte sich zu einer anderen Fragestellung gemeldet.

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

Frau Dr. Claes (Daiichi Sankyo): Vielen Dank für den Hinweis, natürlich ein Therapiehinweis bei Ezetimib, kein expliziter Verordnungsauusschluss. Zu Studienbeginn haben diese Patienten mit der maximalen tolerierten begleitenden Arzneimitteltherapie nicht den Zielwert erreicht. Daher brauchten sie eine Eskalation und die im Vergleich Bempedoinsäure versus Placebo in der Kontrollgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, das habe ich immer noch nicht verstanden, aber gut.

Frau Bickel: Ich auch nicht. – Sie haben eben gesagt, es wurde nur 1 Prozent eskaliert in der Vergleichsgruppe. Das macht keinen Sinn, wenn Sie sagen, die waren nur unzureichend eingestellt. Dann hätten Sie auch zum höheren Anteil eskaliert werden müssen, oder? Sonst macht die Gabe von Bempedoinsäure keinen Sinn. Das verstehe ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich Frau Bilgeri vom pU.

Frau Dr. Claes (Daiichi Sankyo): Darf ich zur Eskalation noch etwas sagen? – Zu Woche 24 erhielten die Prüfarzte eine Meldung, wenn eine Progression beim Patienten eingetreten ist. Das war der Grund dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Verstehe ich immer noch nicht. Frau Bickel, verstehen Sie es?

Frau Bickel: Also, wie ich es verstanden habe, durfte ab Woche 24 eine Rescuetherapie eingesetzt werden und die auch in Form von Ezetimib. Das ist überhaupt sehr unzureichend. Erstens, warum erst ab Woche 24, wenn sie sowieso schon ab Woche 1 eigentlich quasi hätten weiter eskaliert wer-

den müssen, warum erst ab Woche 24? Dann bekommen sie auch ab Woche 24 nur unzureichend eine weitere lipidsenkende Therapie. Das verstehe ich einfach nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu?

Frau Bilgeri (Daiichi Sankyo): Ich möchte gerne zu der Frage von Frau Bickel etwas beitragen. Die Patienten, die eingeschlossen wurden, wurden nach ärztlichem Ermessen einer maximal therapie-senkenden Arzneimitteltherapie unterworfen. Das heißt, sie wurden patientenindividuell maximal eingestellt, und dieses wurde mitgezogen in einer Hintergrundtherapie. Im Rahmen dieser Hintergrundtherapie im Laufe der Behandlung kann es immer wieder vorkommen, dass Patienten weiter eingestellt, also nachgestellt werden müssen, und für diesen Zweck gab es ein Alert, weil die Studie verblindet lief, und es konnte entsprechend nachgestellt werden. Um Ihre Frage zu beantworten: Wir sehen die zVT in der Studie auf jeden Fall umgesetzt, sogar überproportional vertreten am Beispiel von Ezetimib, indem nicht erst ab Woche 24, sondern 10 Prozent der Patienten mit Ezetimib behandelt waren und dieses im Gegensatz zum Verordnungsaltag im Jahre 2019 5,8 Prozent in Deutschland aus unserer Sicht überproportional vertreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt sehe ich Herrn März winken und dann Herr Wille.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Das ist jetzt, lieber Herr Hecken, kein Wohlfühlwinken, das ist eine echte Wortmeldung. – Ich sehe hier ein wenig Unsicherheit zum Thema Zusatznutzen oder Zusatzwirkung zusätzlich zu Ezetimib. Die Studienlage zeigt ganz klar, die Bempedoinsäure wirkt erwartbar mit einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung in Gegenwart von Statin einerseits und in Gegenwart der Kombinationsstatine und Ezetimib. Das ist die Rationale, dort Bempedoinsäure mit Ezetimib zu kombinieren. Ich glaube, man sollte da jetzt nicht so sehr in die Einzelheiten einzelner Studien gehen, sondern einfach sagen: Das, was wir erwarten, das kommt auch heraus, egal ob Ezetimib da ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Wille, Herrn Marx, Herrn Vervölgyi, Frau Dr. Philipp vom pU und noch mal Frau Dr. Claes. – Aber zunächst Herr Dr. Wille, AkdÄ.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich bin etwas verwirrt. Noch mal zu diesem Ezetimib: Man kann doch nicht im Ernst sagen, dass in der Vergleichsgruppe die LDL-senkende Therapie – wenn wir jetzt mal bei diesem Prinzip bleiben, LDL so tief wie möglich –, dass diese Ezetimib-Therapie optimiert war. Ob die nun dem Verordnungsdurchschnitt in den letzten Jahren in Deutschland entsprach oder nicht, ist eine andere Frage. Vielleicht hatte das auch andere Gründe, dass die Wirkung dieses Mittels nicht bezüglich der LDL-Senkung, sondern bezüglich der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen nicht so ganz überzeugend ist. Aber man kann doch nicht übersehen, dass in der Kontrollgruppe mit 7 oder 8 Prozent Ezetimib-Behandlung auch nicht weiter wesentlich gesteigert war nach 24 Wochen, eine nicht optimierte LDL-senkende Therapie durchgeführt worden ist. Das verstehe ich, wie einige vor mir auch, nun gar nicht, wie man das behaupten kann. Das leuchtet mir nicht ein. Das wollte ich nur ergänzen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte noch mal versuchen, Aufklärungsarbeit zu leisten? – Ich sehe keine Wortmeldung. Dann nehmen wir Herrn Marx und Herrn Vervölgyi, dann kommen wir zu der Thematik noch mal. – Herr Marx und dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine allgemeine Frage an die Fachgesellschaften, da ich jetzt vor den Wortmeldungen, die in der letzten Stunde vorgebracht worden sind, in Verbindung mit der schriftlichen Stellungnahme der gemeinsamen Fachgesellschaften etwas ratlos bin. Sie haben jetzt mehrfach auf eine möglichst tiefe LDL-Senkung, insbesondere bei Risikopatienten, abgestellt, wie das auch die EAS/ESC-Leitlinie empfiehlt. Sie haben auch, insbesondere Herr Schettler hat das gemacht, ganz konkret auf die Zielwerttherapie abgestellt, dass Patienten die LDL-Ziele erreichen sollen. Das wurde in der letzten Stunde gesagt.

Jetzt habe ich noch Ihre Stellungnahme im Hinterkopf. Da schreiben Sie – schriftlich –: Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht ist eine Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie schwierig – also, die vom G-BA festgelegte maximale tolerierte Lipidsenkung –, da diese nicht der allgemeinen Praxis entspricht und nicht gemeinhin als Standard gilt. Wie kann ich das denn vor dem verstehen, was Sie gerade in der letzten Stunde gesagt haben, dass der LDL-C-Wert möglichst tief gesenkt werden soll, um koronare Probleme zu vermeiden und die aktuelle Leitlinie, die Sie alle mitgeschrieben haben, gleichzeitig eine Therapie mit einem hochintensiven Statin bis zur höchsten vertragenen Dosis zur Erreichung der Zielwerte empfiehlt und bei Nichterreichen eine Kombination mit Ezetimib ganz explizit empfiehlt. Das verstehe ich jetzt nicht ganz in Verbindung mit dem, was Sie schriftlich geäußert haben. Können Sie vielleicht erklären, was Sie da genau gemeint haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Professor Laufs, bitte.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Zunächst einmal freue ich mich sehr über diese Diskussion auf den Beitrag von Frau Bickel und Herrn Wille und jetzt von Ihnen, Herr Marx, dass wir jetzt tatsächlich über LDL-Senkung reden. Da sind wir, glaube ich, gemeinsam in diesem Ausschuss in den letzten Jahren signifikante Schritte nach vorne gekommen. Das entspricht auch der internationalen Einschätzung. Es geht also um die LDL-Senkung.

Der zweite Punkt ist: Wie kann man die erreichen? Da ist es so, dass ich solche Dinge wie zum Beispiel die Anionenaustauscher zwar in der Theorie verstehen kann, wie vonseiten des IQWiG das angeführt wird, aber diejenigen Kollegen, die tatsächlich Patienten betreuen oder die das vielleicht selber mal genommen haben, wissen, dass das eben nicht tolerabel ist und dass die Durchfälle nicht aushaltbar sind. Deshalb ist das, auch wenn man es hinschreibt, in der Realität in Deutschland praktisch nicht eingesetzt. Darauf bezieht sich zum Beispiel die Stellungnahme, dass entsprechend diese maximale Umsetzung nicht da ist.

Zum Ezetimib, auch da freue ich mich sehr. Ich sehe das wirklich positiv, wie viele Kollegen hier im Kreis die Stellungnahmen und Meinungen und insbesondere auch die zum Teil wirklich gefährlichen Äußerungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nicht mehr akzeptieren und – natürlich Ezetimib zur Therapie dazugehört. Nun muss man aber aufpassen, dass wir aus diesem „Wasch mir den Pelz, aber mach‘ mich nicht nass!“ herauskommen müssen. Der Weg daraus ist tatsächlich, das LDL-Cholesterin als kausalen Faktor anzuerkennen, und darauf bewegen wir uns gemeinsam hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Laufs. – Jetzt hat sich Herr Appelhans gemeldet. Herr Appelhans dazu oder zu einem anderen Thema?

Herr Appelhans (Daiichi Sankyo): Ich wollte mich zu der vorhergehenden Frage, der Umsetzung der Zelltherapie, noch einmal äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie das bitte, weil das immer noch ein wenig in der Luft hängt.

Herr Appelhans (Daiichi Sankyo): Ich denke, das ist noch nicht 100 Prozent klar und möchte noch mal einen Anlauf nehmen, etwas Klarheit hineinzubringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das ist nicht nur nicht 100 Prozent klar, sondern ich würde sagen, es ist vielleicht zu 22,7 Prozent klar. Also, Sie haben noch Luft nach oben.

Herr Appelhans (Daiichi Sankyo): Dann arbeite ich mal an den restlichen 77,8 Prozent. – Erst einmal möchte ich anmerken, dass die maximal tolerierte Statindosis grundsätzlich absolut individuell abhängig ist. Jeder Patient verträgt Statine unterschiedlich, und nicht bei jedem Patienten kann die Statindosierung maximal bis zur zugelassenen Höchstdosierung ausgereizt werden. Im Studiendesign ist es so aufgestellt worden, dass nach Woche 24 zusätzlich ein Check und eine Therapieanpassung stattgefunden hat. Da sind Veränderungen in der Therapie dazugekommen, manche Patienten haben zusätzlich Ezetimib bekommen. Ezetimib war bei circa 10 Prozent der Patienten Eingangsvoraussetzung für die Studie. Natürlich kann man an der Stelle vielleicht sagen, dass nicht alle optimal mit maximal toleriertem Statin und maximal mit zVT-Anpassung durch Zunahme von Ezetimib ausgestattet worden sind. Aber auf der anderen Seite spiegelt das in keinster Weise die Versorgungssituation. Nicht jeder verträgt Ezetimib; auch da gibt es Unverträglichkeiten und Intoleranzen. Dass insgesamt nur wenig angepasst worden ist, spricht aus unserer Sicht eher dafür, dass die Einstellung der Patienten zu Studienbeginn bereits sehr gut war und deshalb nur geringfügige zusätzliche Medikationsvariationen dazugekommen sind, sprich: Hinzunahme von zusätzlichen Medikamenten, sprich: Eskalation der Dosierung und somit ist aus unserer Sicht der Dinge die zVT schon sehr gut umgesetzt worden. – Danke schön.

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

Herr Dr. Vervölgij: Vielen Dank. – Es ist schon viel gesagt worden; ich weiß nicht, ob ich zur Verwirrung oder zur Entwirrung beitragen kann. Ich versuche das mal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was denn? Was versuchen Sie? Zur Verwirrung oder zur Entwirrung beizutragen?

Herr Dr. Vervölgij: Zur Entwirrung oder zumindest Fragen zu stellen, die zur Entwirrung führen. Ich weiß es nicht genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie mal! Machen Sie mal!

Herr Dr. Vervölgij: Wir sind uns doch alle einig, dass die Patienten zu Studienbeginn unzureichend eingestellt waren. Wenn man sich die Fragestellung in der Nutzenbewertung anschaut, das ist die zusätzliche Gabe von Bempedoinsäure oder eine patientenindividuelle Therapie mit den verfügbaren Therapieoptionen. Da geht es natürlich nicht darum, Herr Laufs, dass alle Patienten Anionenaustauscher bekommen, das ist darin auch gar nicht enthalten. Es geht nur darum, dass die Patienten – jeder Patient individuell – möglichst optimal eingestellt werden. Da verstehe ich die Argumentation des Herstellers nicht, weil Sie sagen, die Patienten waren am Anfang sehr gut eingestellt, behaupten aber im Dossier selber, die Therapieoptionen waren nicht ausgeschöpft. Also, entweder sind die Therapieoptionen ausgeschöpft, dann sind sie aber nicht Teil dieser Fragestellung, bei der es darum geht, dass Patienten noch nicht ausgeschöpft sind; und wenn die noch nicht ausgeschöpft sind, dann muss

man in der Studie gewährleisten, dass man die Therapie während der Studie ausschöpfen kann, und zwar nicht erst nach Woche 24, und zwar auch erst, nachdem die sich weiter verschlechtert haben. Also noch mal zur Erinnerung: Die Patienten sind zu Beginn schon unzureichend eingestellt, und die mussten eine Verschlechterung um noch mal 25 Prozent haben, um dann nach 24 Wochen überhaupt eingestellt werden zu können. Das ist doch die Frage. In dieser Studie hätte es doch sein müssen, dass man die Patienten einfach die ganze Zeit beobachtet und schaut: Sind denn entsprechend ihrer Zielwerte – – Das ist in den Leitlinien so festgehalten; die Zielwerte sind ja nun mal da, dass man die Patienten einstellt, und zwar die ganze Zeit, und nicht erst nach 24 Wochen und den Rest der Zeit überhaupt nicht weiter beachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Professor März und dann Frau Dr. Philipp.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Ganz kurz: Ich möchte eigentlich den Fokus etwas weg von der Studie hin zur Praxis schieben. Genau das, was Sie gerade beschrieben haben, nämlich dass man individuell therapiert, das wird in der Praxis von uns so gemacht werden. Das heißt, das Maximale an Statin, dann Ezetimib dazu, und wenn es dann nicht reicht, wird Bempedoinsäure auf den Plan kommen. Also insofern möchte ich ein wenig beruhigen: Keiner der Lipidologen, die hier anwesend sind, wird die Möglichkeiten, die Statin und Ezetimib bieten, nicht ausschöpfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Marx. – Jetzt habe ich Frau Dr. Philipp und dann Herrn Dr. Wille.

Frau Dr. Philipp (Daiichi Sankyo): Danke. – Ich möchte zu den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien noch einmal Stellung beziehen, insbesondere der CLEAR HARMONY und -WISDOM, die entsprechend der European Medicine Agency- und FDA-Guidelines entsprechend aufgesetzt worden sind. Es handelte sich hierbei um randomisierte klinische Studien, placebokontrolliert und doppelblind. Aufgrund dessen war es bezüglich des Studiendesigns gar nicht möglich, den LDL-C-Wert wöchentlich oder regelmäßig anzupassen. Ansonsten wäre der Prüfarzt entblindet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Philipp. – Kleine Korrektur fürs Wortprotokoll. Ich habe mich eben selbstverständlich bei Herrn Professor März bedankt und nicht bei Herrn Professor Marx. Herr Marx ist von der DW, und die DW ist heute nicht hier. Das war ein Versprecher. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi dazu, dann Herrn Dr. Wille. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau. Genau zu dieser Aussage gerade. Unabhängig davon, ob die Zulassung und die Nutzenbewertung unterschiedliche Fragestellungen haben, ist es doch so, dass man sich zunächst überlegen muss: Was ist meine Fragestellung? Und die Fragestellung ist hier eine Welt mit Bempedoinsäure im Vergleich zu einer Welt ohne Bempedoinsäure, wo jeder Patient individuell unter Ausschöpfung der Möglichkeiten therapiert wird. Wenn ich diese Fragestellung habe, muss ich mir überlegen: Welches Studiendesign wende ich darauf an? Welche methodischen Kniffe kann ich eingehen? Kann ich verblinden oder kann ich nicht verblinden? Muss ich ganz klare Regeln zur Änderung der Therapie einführen? etc. Da kann man sich sehr viele Dinge überlegen. Aber der erste Blick muss auf die Fragestellung sein. Wenn ich einfach anfangen und mit der Verblindung beginne und sage, die geht hier, muss ich jetzt durchführen und kann aber die Fragestellung nicht beantworten, habe ich nichts gewonnen. Also, das heißt: Erst mal die Fragestellung und dann die Methodik der Studie festlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Wille, AkdÄ.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich wollte eigentlich nur ganz kurz einen Kommentar zu Herrn Laufs zu dem äußern, was er gerade mit Freude empfunden hat, wogegen wir uns von der AkdÄ wehren, dass wir sagen, eine LDL-Senkung the lower the better, also im Zweifelsfall bis auf null, dieses Therapieprinzip sehen wir nicht als bewiesen an. Das ist das eine. Zum anderen würde ich mich gegen die Behauptung verwehren, dass die AkdÄ gefährliche Empfehlungen aussprechen würde. Ich glaube, das können wir so nicht stehen lassen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wille. – Jetzt habe ich Frau Dr. Philipp.

Frau Dr. Philipp (Daiichi Sankyo): Danke. – Ich möchte noch einmal betonen, dass alle durchgeführten Studien erfolgreich zu einer Zulassung geführt haben und entsprechend der vorgegebenen Guidelines nach bestem Gewissen umgesetzt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, wobei wir schon den Unterschied zwischen Zulassung und Nutzenbewertung sehen, das ist ganz klar. – Jetzt habe ich Frau Bilgeri und dann Herrn Marx, GKV-SV mit einer Frage. – Frau Bilgeri, bitte.

Frau Bilgeri (Daiichi Sankyo): Vielen Dank. – Noch einmal zum Studiendesign zurückkommend: Wir haben die Bempedoinsäure einlizensiert. Das soll keine Entschuldigung sein, aber wir hatten nicht von Anfang an Einfluss, das Studiendesign mitzugestalten. Deshalb investieren wir jetzt in ein sehr umfangreiches Studiendesign, einmal in die OUTCOME-Studien, aber auch noch in MILOS und SANTORINI, die diese Fragestellung noch besser aufgreifen und Outcome-Daten generieren werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bilgeri. – Herr Marx, GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Die Frage zu den jetzt angesprochenen OUTCOME-Studien: Können Sie schätzen, wann Ergebnisse vorliegen werden? Sind diese Studien ereignisgetrieben oder mit fester Laufzeit geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bilgeri, können Sie dazu etwas sagen oder sonst jemand vom pU? – Frau Dr. Philipp.

Frau Dr. Philipp (Daiichi Sankyo): Die OUTCOME-Studie läuft derzeit. Es handelt sich hierbei um eine globale ereignisgetriebene randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie, die mit circa 14.000 Patienten in 32 Ländern mit einer voraussichtlichen Beobachtungszeit von 4,75 Jahren durchgeführt wird. Wir erwarten, dass die Studie Ende 2022 finalisiert ist und erwarten den Clinical Trial Report im Laufe des Jahres 2023.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt nur als Nachfrage, weil ich wieder nur den Vornamen sehe. Wer war das eben? – Frau Dr. Philipp. – Ja, ich sehe es nicht. Deshalb wäre es hilfreich, wenn Sie Ihren Namen nennen würden, wenn Sie schon einfach so das Wort ergreifen. – Wer hat sonst noch Fragebedarf? – Herr Professor Schettler, bitte.

Herr Prof. Dr. Schettler (DGN): Ganz herzlichen Dank, dass ich das Wort bekomme. – Ich möchte kurz auf die Aussagen von Herrn Wille eingehen. Ich glaube, was wir herausstellen müssen, ist, dass es hier offensichtlich eine ganz klare Diskrepanz zwischen Wahrnehmung und Studienlage gibt. Ich

betone noch mal das von meinen Vorrednern, auch aus den klinischen Aspekten: Wir sehen Patienten, die hohe LDL-Konzentrationen und kardiovaskuläre Ereignisse haben bis hin zur Lipoproteina-pherese. Ich nehme einmal die maximalste Therapieform heraus, da sehen wir, dass diese Ereignisse nicht mehr oder in ganz verschwindendem Maße auftreten. Ich glaube, das kann man nicht ignorieren. Wenn wir hier ein weiteres Werkzeug in den verschiedenen Ansätzen haben – und deshalb bleibe ich bei meiner Aussage, dass es egal ist, mit welchem Weg ich LDL-Konzentrationen reduziere und absenke –, verhindere ich weitere kardiovaskuläre Ereignisse. Das ist aus meiner Sicht ganz klar zu betonen, und ich halte es für schwierig, wenn das, von welcher Akademie das auch immer sein mag, infrage gestellt wird. Dazu gibt es einfach viele, viele Studien, und mittlerweile auch neuere und wichtigere Metaanalysen, die noch einmal bestätigt haben, dass wir das LDL-Cholesterin in bestimmten Bereichen halten müssen, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Ich glaube, das ist auch unsere Aufgabe, die wir hier aus den verschiedenen Fachgesellschaften tagtäglich meistern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schettler. – Dann schaue ich einmal. Wortmeldungen oder Fragen habe ich keine mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der zurückliegenden guten Stunde zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Appelhans wieder?

Herr Appelhans (Daiichi Sankyo): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Appelhans (Daiichi Sankyo): Erst einmal vielen lieben Dank, Herr Professor Hecken, und auch ein ganz herzliches Dankeschön an alle Anwesenden für die sehr gute und rege Diskussion, wie ich sie empfunden habe. Ich denke, wir haben heute drei wichtige Punkte herausgearbeitet, auch unter sehr reger Anteilnahme der medizinischen Fachexperten und Fachgesellschaften, auf die ich gerne zusammenfassend eingehen möchte.

Zum einen besteht eine erhebliche Versorgungslücke bei Patienten, die trotz ausgeschöpfter Therapie mit oralen Lipidsenkern dringend eine weitere LDL-C-Reduktion benötigen, jedoch keinen Zugang für eine Behandlung mit PCSK-9-Hemmern oder als ultima ratio die LDL-Apherese haben. Zweitens. Die Bempedoinsäure adressiert genau diese Versorgungslücke. Als erster zugelassener Vertreter der neuartigen Klasse der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase-Hemmer hat Bempedoinsäure sowohl als Add on zur bestehenden Therapie in der Monosubstanz als auch in der Fixkombination mit Ezetimib in einem großen Phase-III-Studienprogramm sowohl die hohe Wirksamkeit als auch eine sehr gute Verträglichkeit unter Beweis gestellt. Damit ist – drittens – Bempedoinsäure eine relevante Therapieoption für Patienten, die dringend eine weitere LDL-C-Reduktion benötigen, um ihr Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle oder Herzinfarkte zu senken, und sie unterstützt unsere gemeinsamen Anstrengungen im Kampf gegen die Todesursache Nummer eins in Deutschland im Sinne der Patienten, und dafür beanspruchen wir einen Zusatznutzen für die Bempedoinsäure. – Ich danke Ihnen vielmals für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank auch für die rege Diskussion in der letzten Stunde. Wir werden selbstverständlich in unserer Bewertung einbeziehen, was hier gesagt worden ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. – In zwei Minuten geht es weiter mit Semaglutid. Teilweise haben wir eine Entität bei einigen Teilnehmern. Den anderen, die nicht mehr hier bei uns sind, wünsche ich noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:16 Uhr