

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Icosapent-Ethyl (D-726)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 10. Januar 2022
von 14:43 Uhr bis 15:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited:**

Herr Zuther

Herr Dr. von Stritzky

Herr Dr. Guhl

Herr Dr. Greiner (IQVIA)

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Herr Prof. Dr. März

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF):**

Frau Dr. Vogt

Herr Prof. Dr. Schettler

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Laufs

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):**

Herr Prof. Dr. Merkel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Dr. Tabbert-Zitzler

Frau Stein

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

Frau Dr. Claes

Herr Dr. Becker

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir haben zwar noch zwei Minuten vor der Zeit, aber ich möchte trotzdem schon mal mit den Formalien beginnen. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, erster Anhörungstag im Jahr 2022. Ich wünsche Ihnen allen noch ein frohes und gutes neues Jahr und hoffe, dass wir im Laufe des Jahres zu etwas mehr Normalität kommen, als wir in den letzten beiden Jahren hatten. Die Anhörungen heute sind wieder digital, und wir haben jetzt konkret Markteinführung Icosapent-Ethyl, angewendet im Indikationsgebiet Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceridwerten. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, AMGEN GmbH, Daiichi Sankyo und dann eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Dachgesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e. V., der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, also der Lipid-Liga, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, und wir haben eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also namentlich für Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, müssten zugeschaltet sein Herr Zuther, Herr Dr. von Stritzky, Herr Dr. Guhl und Herr Dr. Greiner, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft erneut Herr Dr. Müller-Wieland, Frau Dr. Vogt und Herr Professor Dr. Schettler für die DGFF und die Lipid-Liga, dann Herr Professor Laufs, Kardiologie Herz- und Kreislaufforschung, Herr Professor Merkel, auch zum zweiten Mal, für die DGE, und Herr Professor Sauerbruch, auch zum zweiten Mal für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Frau Tabbert-Zitzler und Frau Stein für AMGEN, Frau Dr. Claes und Herr Dr. Becker für Daiichi und Herr Dr. Rasch vom vfa. Dann frage ich: Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit, einzuführen und danach machen wir unsere bekannte Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Herr Zuther.

Herr Zuther (Amarin): Danke schön für die einleitenden Worte. Zu Beginn schlage ich vor, dass ich Ihnen kurz unsere Delegation und ihre Funktionen vorstelle. Herr Dr. Bernd von Stritzky ist Internist und Leiter unserer medizinischen Abteilung, Herr Dr. Guhl ist Arzt und leitet bei uns den Market Access, Herr Dr. Greiner ist Diplom-Biologe und vertritt bei uns den Bereich Methodik und Statistik. Mein Name ist Thomas Zuther, ich bin Diplom-Biologe und der Geschäftsführer von Amarin Germany GmbH. Wir sind der örtliche Vertreter der irischen Muttergesellschaft.

Zu Beginn nur wenige Sätze zu Amarin: Wir sind noch neu am Markt, nicht alle mögen uns kennen. Ich verspreche, es dauert nicht lange. Amarin ist etwa 20 Jahre alt, hat seine Ursprünge in Irland und befasst sich seit etwa 2000 mit der Entwicklung von IPE, in jüngster Zeit ausschließlich in Herz-Kreislauf-Indikationen. Die erste Zulassung erfolgte in den USA zuerst in Nischenindikationen, und mit diesen ersten Einnahmen entschloss man sich, eine große kardiovaskuläre Outcome-Studie zu beginnen; ein großes Unterfangen für eine kleine und junge Firma. Begonnen wurde die REDUCE-IT-Studie, eine der wesentlichen Endpunktstudien im Bereich Herz-Kreislauf mit 8.000 Patienten und einer Studiendauer von fast fünf Jahren. Diese führte schlussendlich zur ersten Zulassung auch in Europa, die im März 2021 erteilt wurde. Bereits vor Erteilung der Zulassung erfolgten die Klasse-II-Empfehlungen von internationalen Gesellschaften. Wir gründeten im Dezember die deutsche Niederlassung, die in Frankfurt beheimatet ist. Vorletztes Jahr, Ende 2020, waren wir noch zu zweit, und jetzt sind wir damit

beschäftigt, den Innen- und Außendienst aufzubauen und unser Produkt zu vertreiben. – So viel dazu. Aber nun zum Wesentlichen, unserem Beitrag zur Nutzenbewertung.

Folgendes ist mir wichtig: Das Icosapent-Ethyl, das in Deutschland unter dem Handelsnamen Vaskepa vertrieben wird, ist kein Cholesterin- und kein Triglyceridsenker. Es ist vielmehr entwickelt und zugelassen zur Reduzierung von kardiovaskulären Ereignissen, des kardiovaskulären Risikos; wir nennen es auch das residuale Risiko. Es ist wichtig und bedeutsam; denn nach wie vor sind kardiovaskuläre Ereignisse die Todesursache Nummer eins in Deutschland und führen zu über 3.000 Toten. Das Anwendungsgebiet lautet dementsprechend Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit hohem Risiko, die mit Statin behandelt sind und erhöhte Triglyceride haben – etwas verkürzt.

Die pivotale REDUCE-IT-Studie war eine ereignisgetriebene Studie und hatte harte Ausgangsendpunkte und keine Surrogatparameter, welche untersucht wurden. Das Resultat ist aus unserer Sicht bedeutsam, unter anderem mit einer 25-prozentigen Risikoreduktion in 5.0 MACE und einem positiven Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität. Das ist in höchstem Maße patientenrelevant – und das bei Patienten, die mit Statin und Ezetimib zum Teil vorbehandelt und gut eingestellt sind und nochmals mit einem sehr guten Nebenwirkungsprofil.

Zweitens, und das ist uns besonders wichtig: Aus Sicht von Amarin handelt es sich bei der REDUCE-IT um eine direkt vergleichende Studie, und sie setzt die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie um; denn die eingeschlossenen Patienten, die mit einer stabilen Statindosis in die Studie aufgenommen wurden, konnten in beiden Studienarmen gemäß der Anforderungen des G-BA eine Anpassung der Basis- oder Begleitmedikation am jeweiligen Bedarf nach ärztlicher Maßgabe erfahren. Damit erfolgt die Behandlung leitliniengerecht, und wir erwähnen nochmals die sehr guten LDL-Werte während der Studie. Wir verweisen auch auf die nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK aus dem Jahr 2019.

Wir haben unterschiedliche Therapieansätze bezüglich lipidsenkender Therapie beschrieben, die Strategie der festen Dosis und die Zielwertstrategie. Auch gemäß diesen Therapiestrategien sehen wir die zVT in der REDUCE-IT als leitliniengerecht an. Aus Sicht von Amarin ist nachgewiesen, dass IPE für die Gesamtpopulation das kardiovaskuläre Risiko statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert. Unabhängig davon wirkt Icosapent-Ethyl über alle LDL-C-Ausgangswerte hinweg. Alle Subgruppen profitieren von einer Behandlung. Es gibt keine feststellbare Heterogenität zwischen den Subgruppen, insbesondere der Gruppe unter 55 mg/dl, der Gruppe unter 70 mg/dl und der Gesamtpopulation. In der Gruppe mit den geringsten LDL-C-Ausgangswerten, der Gruppe unter 55 mg/dl, für die zweifelsfrei keine weitere Therapieeskalation erforderlich ist, ist das Icosapent-Ethyl gleichermaßen wirksam. Alle gemessenen Effekte sind damit der Wirkung von Icosapent-Ethyl zuzuschreiben; denn wir stellen auch keine Heterogenität zwischen den Gruppen fest. Aus unserer Sicht sind die REDUCE-IT-Ergebnisse damit valide und entsprechen den Anforderungen der zVT gemäß des G-BA.

Wir freuen uns, mit Icosapent-Ethyl für alle Patienten in dieser Indikation eine wertvolle neue Therapieoption zur Vermeidung von ersten oder erneuten kardiovaskulären Ereignissen zur Verfügung stellen zu können. Eine wichtige neue Therapieoption zur Risikosenkung, die über das LDL-C-Management hinausgeht, ist ein deutlicher Mehrwert für die Patienten und belegt aus der Sicht von uns als pharmazeutischem Unternehmer einen Zusatznutzen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Zuther, für diese Einführung. Zunächst eine formale Bemerkung. Herrn Professor März für die DGG hatte ich eben nicht aufgerufen, er ist auch zugeschaltet. Ich begrüße ihn ganz herzlich. Ich hatte vergessen, ihn aufzurufen. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und knüpft an das an, was Sie ausgeführt haben, Herr Zuther: Ist die Studie jetzt hier bewertbar, ja oder nein? Wie sieht es mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus? Mich würde von den Klinikern interessieren, weil Sie maßgeblich in Ihrer Stellungnahme darauf abstellen, wie der Stellenwert, wie von Icosapent im Vergleich zu anderen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet

eingeschätzt wird. Dann, was die Verwertbarkeit der Studie angeht: Wurden nach Ihrer Ansicht die Patientinnen und Patienten in der Studie REDUCE-IT adäquat behandelt, und erfolgte eine ausreichende Anpassung der Basis- und Begleitmedikation? Dazu könnte vielleicht auch der pU seine Einschätzung abgeben, aber primär geht es an die Kliniker. Dann hat es sowohl bei der FDA als auch bei der EMA Kritik an der Verabreichung von Mineralöl als Placebo gegeben. Da stellt sich die Frage, wie man das aus Sicht der Kliniker einschätzt. Das ist aber nicht der relevante Punkt, sondern eine kleine Petitesse am Rande. Wer möchte von den Klinikern etwas zum Stellenwert im Vergleich zu anderen Therapieoptionen und zur Umsetzung der zVT zur adäquaten Behandlung im Vergleichsarm sagen? – Ich sehe Herrn Professor Laufs, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Vielen Dank. – Erstens gibt es keine Frage, dass wir vor dem Hintergrund der Morbidität und Mortalität, insbesondere für Frauen, von kardiovaskulären Erkrankungen zusätzliche Therapieoptionen brauchen, dass wir hier eine Studie vor uns haben, die eine Laufzeit von 4,9 Jahren hatte, also eine lange Laufzeit, die wir bei anderen Sitzungen häufig diskutiert haben mit einem klaren randomisierten Design zu einer wichtigen Frage mit relevanten klinischen Endpunkten, die von der Prävalenzrate klar zu beurteilen ist. Das war zwischen den Fachgesellschaften völlig unstrittig.

Ausdrücklich zu betonen ist, dass wir uns nachdrücklich über die klare Stellungnahme des IQWiG zur Bedeutung des LDL-Cholesterins als Therapieziel gefreut haben. Das möchten wir hier betonen, und ich persönlich würde mich freuen, wenn das ins Protokoll Eingang finden könnte; das ist ein ganz wichtiger Punkt. Trotzdem ist es so, dass wir an dieser Stelle anmerken müssen, dass wir hier keine LDL-senkende Substanz in der klinischen Prüfung hatten. Das heißt, die LDL-Senkung per se war kein Therapieziel, und die Substanz hat vom Wirkmechanismus her keine LDL-senkende Wirkung. Dementsprechend haben wir auch – das haben wir gerade gehört – keine Heterogenität in den LDL-Subgruppen.

Trotzdem ist es wichtig, dass die Patienten gut behandelt waren, und das war tatsächlich in besonderer Weise der Fall, besser, als wir das bei zahlreichen anderen klinischen Studien gesehen haben. Wenn wir uns überlegen, welche Zielwerte zu welchem Zeitraum gelten, dann muss man letztlich sagen, dass die 2019er-LDL-Zielwerte der ESC/EAS, auf die das IQWiG zu Recht rekurriert, de facto nur mit einer breiten PCSK9-Hemmertherapie erreichbar gewesen wären. Das ist vielleicht zu beurteilen, wenn man nachher über einen möglichen Aufwand für die Solidargemeinschaft diskutiert.

Über die Titration haben wir in der Vergangenheit häufig diskutiert. Titration während des Studienverlaufs ist eine Forderung, die die Durchführung von klinischen Studien de facto unmöglich machen würde, auch das Optimieren von LDL-Cholesterin, so wichtig uns das allen ist, wir haben keine LDL-senkende Substanz. Das Gleiche müsste man fordern für alle Domänen der kardiovaskulären Medizin. Das in einer Titrationsforderung würde die Durchführung von klinischen Studien in Konsequenz letztlich ad absurdum führen. Wir haben auch keine pathophysiologische Rationale, die LDL-Senkung zu fordern, weil wir keine LDL-senkende Substanz vor uns haben. Wir haben über die fehlende Heterogenität in den Subgruppen gesprochen. Die zitierten Leitlinien empfehlen letztlich gerade die Therapie.

Vielleicht abschließend noch ein Punkt, weil Sie uns als Kliniker angesprochen haben, der von besonderer Bedeutung ist: Wir haben hier nach der Studienlage eine ausgesprochen gute Verträglichkeit vor uns, und es gibt im Prinzip kaum eine Substanz in der kardiovaskulären Sekundärprävention, die ein derartiges Verträglichkeitsspektrum aufweisen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Laufs. – Jetzt habe ich Herrn Professor März, bitte.

Herr Prof. Dr. März (DDG): Ulrich Laufs hat mir schon vieles vorweggenommen. Ich möchte vielleicht noch einen Punkt akzentuieren. Wir haben es hier mit einem Ereignisreduzierer und nicht mit einem Lipidsenker zu tun. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist insofern sinnvoll und

nützlich, weil für jeden kardiovaskulären Patienten eine optimierte Lipidtherapie günstig ist. Aber das Koordinatensystem, in dem sich die Beurteilung bewegt, ist an sich verschoben. Es geht hier nicht um Lipidsenkung, sondern Omega-3-Fettsäuren sind bioaktive Moleküle, die ins Inflammationsgeschehen, in Endothelzellfunktion, in Entzündung eingreifen, und insofern muss man die Effekte hier als, ich würde mal sagen, pharmakologischen Effekt der Omega-3-Fettsäuren begreifen und nicht als Folge der Lipidsenkung. Ich finde, man bewegt sich damit in einem ganz anderen Koordinatensystem. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist well taken.

Vielleicht noch einen Punkt, den Ulrich Laufs nicht erwähnt hat: Die zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. die Einstellung dieser Patienten war weit besser, als das, was wir in der Versorgungsrealität in Deutschland und in vielen anderen Ländern – ich will nicht spezifisch Deutschland herausheben – de facto sehen. Insofern glaube ich, die Studienergebnisse sind valide. Wir haben in vielen dieser Besprechungen immer diskutiert, ob sich eine LDL-senkende Wirkung in eine Endpunktreduktion übersetzen lässt. Jetzt haben wir eine Endpunktstudie, dann sollten wir die auch glauben und akzeptieren, ist meine Meinung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Schettler, Frau Dr. Vogt, dann Herrn Vervölgyi vom IQWiG und Frau Bickel von der KBV. – Herr Schettler, dann Frau Vogt.

Herr Prof. Dr. Schettler (Lipid-Liga + DGFF): Vielen Dank für die Möglichkeit, sich äußern zu können. – Ich schließe mich den Vorrednern an, die schon die wichtigsten Dinge zusammengefasst haben. Ergänzend erlaube ich mir, noch zwei Dinge zu erwähnen. Es ist schon vorgestellt worden, dass wir die Zusammensetzung der Lipoproteine günstig verändern. Diese Zusammensetzung wirkt sich nicht auf die Höhe, sondern auf die Qualität der Lipoproteine aus, und erst durch diese Veränderung haben wir, ich sage mal, ein Herunterregulieren der Inflammationskomponente, was möglicherweise nicht nur durch LDL, sondern auch andere Lipoproteine wie VLDL zu beobachten ist. Das ist möglicherweise die eine Erklärung, warum wir da einen Effekt sehen.

Die zweite Sache ist die Mineralölgeschichte, die Sie vorhin angesprochen haben. Deshalb gehe ich auf diese ein. Nein, ich muss sagen, das ist eine sehr unglückliche Übersetzung; denn das, was in dem amerikanischen oder englischen Bereich als Mineralöl eingebracht wird, ist eigentlich in Deutschland das Weißöl. Ich weiß nicht, ob wir in unserer Runde einen Pädiater oder vielleicht zumindest vorwiegend im pädiatrischen Bereich tätige Kolleginnen und Kollegen haben, so muss man doch erwähnen, dass dieses Weißöl auch als Abführmittel bei Kleinstkindern oder Kindern eingesetzt wird. Ich glaube, da sind wir uns sehr schnell einig, dass solche Substanzen durchaus nicht als schädlich zu interpretieren sind. – Das vielleicht noch als Nuance und Ergänzung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wenn ich Zyniker wäre, würde ich sagen, Mineralöl ist heute auch zu teuer, um es als zweckmäßige Vergleichstherapie im Placeboarm einzusetzen. Aber das sage ich natürlich nicht, da ich kein Zyniker bin. – Jetzt habe ich Frau Dr. Vogt, dann Herrn Professor Sauerbruch, Herrn Vervölgyi, Frau Bickel und Frau Kunz vom GKV-SV. – Bitte schön, Frau Dr. Vogt.

Frau Dr. Vogt (Lipid-Liga + DGFF): Ich unterstreiche auch alles, was meine Vorredner gesagt haben und wollte noch auf einen Punkt eingehen, den Sie in Ihrer Frage formuliert hatten, wie wir die Substanz zu den vergleichbaren Therapeutika einordnen. Dazu ist zu sagen, dass es kein vergleichbares Therapeutikum gibt. Das ist ein uniques Präparat, und damit kann man es nicht mit den bisher als Omega-3- und den verschiedenen frei verkäuflichen Präparaten irgendwie gleichsetzen. Es ist etwas ganz Eigenes, Eigenständiges.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Vogt. – Jetzt Herr Professor Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Die DGIM als Dachgesellschaft trägt den Kommentar mit. Es gibt eine Sache – wir haben heute Vormittag über die SGLT2-Hemmer gesprochen –: Die

Evidenz ist durch nicht so viele Studien gesichert wie das. Wir haben hier eine wirklich überzeugende Studie. Die DGIM macht nur den Punkt, dass man das auf die Einschlusskriterien beschränkt, die in dieser Studie angewandt wurden, und dass man in weiteren Beobachtungen dieses Medikaments auch auf die Nebenwirkung Vorhofflimmern achten sollte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Sauerbruch, ein ganz wichtiger Hinweis. – Herr Vervölgyi, IQWiG, dann Frau Bickel, KBV, dann Frau Kunz, GKV-SV. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte auf das eingehen, was der Hersteller gesagt hat, und auch auf das, was die Fachgesellschaften gerade gesagt haben. Erst einmal finde ich auch, dass man betonen muss, dass dies eine große Endpunktstudie ist. Das ist sicherlich zu begrüßen. Die Frage ist nur, inwiefern sie die Fragestellung der Nutzenbewertung abbildet. Natürlich haben Sie recht, wenn Sie sagen, das Icosapent-Ethyl wirkt nicht auf den LDL-C-Wert; das sieht man auch. Der LDL-C-Wert ändert sich in der Studie überhaupt nicht. Aber wir haben noch eine Vergleichsgruppe. In der Vergleichsgruppe – das haben Sie alle bestätigt – ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte Statindosis plus Ezetimib. Diese Medikamente wirken schon auf den LDL-C-Spiegel. Wenn man sich dann fragt, ob die Patienten in der Studie adäquat behandelt sind, wird man das in der Studie am LDL-C-Wert festmachen müssen. Die Studienärztinnen und -ärzte waren gegenüber dem LDL-C-Wert verblindet. Deshalb konnten die in der Studie anhand dieses Markers nicht richtig therapieren.

Insofern frage ich mich schon, inwiefern das in der Studie so war, dass die Patienten adäquat behandelt worden sind, insbesondere im Vergleichsarm. Sie haben eben gesagt, Herr Laufs, dass Sie betonen wollen, dass wir das LDL-C als Therapieziel ansehen. Ich würde eher sagen, dass es ein Wert zur Therapiesteuerung ist. So ist es in den Leitlinien beschrieben, und so haben wir das hier auch gesehen. Ich glaube, man muss insgesamt zwei Sachen trennen. Das eine ist, ob die zVT in dieser Studie umgesetzt ist. Erst mal muss man sagen, die Patienten sollten mit einer stabilen Statindosis in die Studie gehen und während der Studie möglichst gleichgehalten werden. Wenn die über einen bestimmten Wert von 130 mg/dl kamen, dann durfte angepasst werden. Ob das tatsächlich eine angemessene individuelle Anpassung in der Studie ist, die immerhin fünf Jahre dauert, weiß ich nicht.

Das Zweite ist, zu schauen, ob die Ergebnisse dieser erst mal placebokontrollierten Studie, die auf die Zulassung ausgerichtet ist, um den reinen Effekt von Icosapent-Ethyl zu zeigen, tatsächlich auf die Fragestellung der Nutzenbewertung, nämlich gegenüber einer maximal tolerierten Statindosis plus Ezetimib anzuwenden sind. Das wäre die zweite Frage, die man sich stellen muss. Der Hersteller hatte die Daten der Patienten unter 55 mg/dl zu Studienbeginn genannt, dass es da auch zu Effekten kommt. Wenn man sich die Subgruppenergebnisse insgesamt anschaut, kann man sich schon fragen, ob das alles so konsistent ist wie es gerade dargestellt wird. Schaut man sich zum Beispiel die Subgruppe der Patienten an, die schon zu Studienbeginn gleichzeitig Ezetimib bekommen haben, bei denen man vielleicht davon ausgehen kann, dass sie maximal austherapiert sind, da sieht man gar nichts mehr. Man sieht auch, beim Gesamtüberleben geht der Effektschätzer sogar in die andere Richtung. Von daher muss man sich schon fragen, ob diese Studie tatsächlich auf die Fragestellung, die wir hier haben, anzuwenden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Meine herzliche Bitte: Wenn Sie sich zu Wort melden, bitte im Chat schreiben. Wir sehen zwar einzelne Winkefingerchen, ich sehe Sie aber nicht alle vor mir. Deshalb sind wir im Augenblick damit beschäftigt, die Bildschirme durchzuscrollen, und dafür ist die Zeit eigentlich zu schade. – Ich habe jetzt Herrn Professor März, dann Herrn von Stritzky für den pharmazeutischen Unternehmer, Herrn Professor Müller-Wieland und danach Frau Bickel von der KBV und Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband. Aber der pU, Herr März und Herr Müller-Wieland jetzt zu den Anmerkungen von Herrn Vervölgyi. – Herr Professor März.

Herr Prof. Dr. März (DDG): Noch mal kurz zum Thema Vergleich mit Lipidsenkern: Ich wollte es einmal rhetorisch überspitzen. Man hätte in dieser Studie mit gleicher Berechtigung – denn das Therapieprinzip ist etwas völlig anderes als ein Lipidsenker – fordern können, dass der Blutdruck optimal eingestellt ist. Wir sollten uns – das hat Herr Vervölgyi ein bisschen gemacht – nicht so sehr an LDL-Senkung, Lipidmodifikation usw. anlehnen. Von der Frage, ob die Forderung einer optimalen, einer intensiven oder was auch immer LDL-senkenden Therapie hier eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist, sollte man sich lösen. Wir haben es mit einem grundsätzlich anderen Therapieprinzip zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr März, wobei hier im Anwendungsgebiet die Lipidsenker eine andere Bedeutung als der Blutdrucksenker haben. Aber, wie gesagt, ich habe nur Jura studiert. – Herr von Stritzky und dann Herr Müller-Wieland.

Herr Dr. von Stritzky (Amarin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – In der REDUCE-IT-Studie waren die Patienten gut und stabil und leitliniengerecht eingestellt. Eine patientenindividuelle Anpassung der Statindosis nach Maßgabe des Arztes, wie es der G-BA gefordert hat, erfolgte vor Studienbeginn, also vor Randomisierung auf die Studienmedikation – übrigens ein relevanter Unterschied zur IMPROVE-IT-Studie. Ich wiederhole: Die Patienten waren gut eingestellt, das LDL lag im Median bei 75 mg/dl. Wie das IQWiG sehr zutreffend in seiner Dossierbewertung konstatiert hat, hatten etwa 40 Prozent der Patienten ein Hochdosisstatin. Da war nichts mehr zu optimieren. Ich ergänze auch: Eine patientenindividuelle Anpassung der Statindosis während der Studie war möglich und wurde ausgeführt. Das erfolgte in beiden Armen gleichzeitig, insofern auch keine Verzerrung. Die LDL-Werte in der REDUCE-IT, die ich eben nannte, mit 75 – da sind die Patienten überdurchschnittlich gut behandelt. Sie liegen damit um 20 mg/dl LDL besser als Patienten in der Versorgungsrealität in Deutschland. Zum Thema Versorgungsrealität können vielleicht auch die klinischen Kollegen beitragen. Sie haben dazu, so viel ich weiß, eigene Daten. – So viel vielleicht vonseiten des pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Herr Dr. Greiner vom pU noch gemeldet. Ist das dazu, Herr Greiner?

Herr Dr. Greiner (Amarin): Jawohl, das ist genau dazu, Herr Professor Hecken. – Zu der letzten Bemerkung von Herrn Vervölgyi, dass bei Ezetimib kein Effekt zu sehen ist bzw. dass ein gegenläufiger Effekt in dieser Subgruppe zu sehen sei, ist zu sagen, dass die Studie selbstverständlich nicht auf Ezetimib stratifiziert ist. Um hier an meine Vorredner anzuschließen: 6 Prozent der Patienten erhielten Ezetimib, und dies entspricht durchaus der Versorgungsrealität. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Greiner. – Dann habe ich jetzt Herrn Müller-Wieland und danach Herrn Vervölgyi dazu, weil sich Herr Müller-Wieland auch zu dem Komplex äußern wird. Dann macht das eher Sinn, Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielen Dank. – Noch eine kurze Ergänzung zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie. Herr Vervölgyi, das ist immer eine Situation um eine Güteabwägung, dass man eine große kardiovaskuläre Endpunktstudie hat und wie immer das berechtigte Thema bei der Nutzenbewertung in den Vergleich stellt. Nun haben wir einen klinischen Effekt, ohne dass wir den Mechanismus kennen. Das kann einem manchmal den Eindruck vermitteln, ähnlich wie bei dem Effekt, den wir seit langer Zeit gemeinsam beobachten, für SGLT-2-Hemmer und den Effekt auf die Herzinsuffizienz, auf die Niereninsuffizienz, auf die Sterblichkeit eigentlich nicht, und der Blutzuckersenkung assoziiert ist. Also, wir haben ein neues Phänomen. Wie geht man damit um?

Deshalb ist der Therapiestandard klinisch gesehen sicherlich außerordentlich wichtig. Da kann ich nur unterstützen, dass unter den Bedingungen, die wir im Moment in Deutschland und auch in der Versorgung haben – – Das ist kürzlich in Europa mit der DA-VINCI-Studie analysiert worden, und auch der deutsche Arm wurde von Frau Professor Gouni-Berthold federführend

untersucht und veröffentlicht. Da haben wir in einem Zeitraum von 2017 und 2018 bei Hochrisikopatienten LDL-Cholesterin von 95. Das heißt, Baseline, die von 2011 bis 2016 durchgeführt worden ist – mit Verlaub, da gab es den Zielwert LDL < 55 noch gar nicht; das muss man kurz erwähnen. Die hatten ein Baseline von 75.

Das Zweite ist, insgesamt haben 94 Prozent eine moderate oder Highdosis-Statintherapie gehabt. Wenn wir jetzt mal annehmen, selbst das würden wir noch verdoppeln, dann, von allem, was wir wissen, senken Sie das LDL-Cholesterin noch mal um pi mal Daumen 6 Prozent. Das heißt, Sie würden im Mittel den LDL-Wert von 75 auf 70 pi mal Daumen senken. Wir kennen alle diese Studien, die wir in den letzten Jahren gemeinsam diskutiert haben. Dann können Sie vielleicht davon ausgehen, dass Sie beim kardiovaskulären Risiko 2 bis 3 Prozent relative Risikoreduktion haben, aber mitnichten 25 Prozent. Daher der Komplex: Wir senken das kardiovaskuläre Risiko unabhängig vom LDL-Cholesterin, wohl wissend, dass wir – wird viel diskutiert – nicht wissen, wie der Mechanismus ist und in der Situation quasi zur Vergleichstherapie. Nur anzunehmen, dass man den Effekt klinisch nicht bewerten könnte, weil man das LDL-Cholesterin noch mal um ein paar Deziliter senken könnte, ist sicherlich eine interessante Diskussion, aber dafür haben wir genug Evidenzen, was wir an kardiovaskulärer Risikoreduktion erwarten, wenn wir das LDL-Cholesterin senken. Das ist ein Faktor < 10 als das, was in der klinischen Studie beobachtet worden ist.

Insofern: Das müssen wir berücksichtigen, wenn man sich auf die sicherlich begründete, aber Nutzen-Vergleichstherapie bezieht. Der Punkt, Herr Vervölgyi, ist wichtig, auch zur Sicherheit. Das haben wir uns auch angeschaut. Herr Sauerbruch hat das Vorhofflimmern erwähnt. Die Hospitalisierung wegen Vorhofflimmern ist absolut gesehen 1 Prozent gewesen. Was ist die Sorge beim Vorhofflimmern? Vor allem die Schlaganfallrate. Die ist aber in der Studie und auch bei der Gruppe, die Vorhofflimmern hatte, nicht erhöht, sondern geringer gewesen. Das heißt, die klinische Konsequenz oder der Endpunkt des Signals Vorhofflimmern ist zumindest in der klinischen Konsequenz nicht ... (akustisch unverständlich) gewesen in Bezug auf Stroke. Das wollte ich nur kurz erwähnen, und jeder weiß ganz klar, die Indikation, die wir heute diskutieren, ist erfreulicherweise fast wortgleich mit der Population, die in der Studie untersucht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi, denn Frau Bickel und Frau Kunz. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich wollte erst mal auf das replizieren, was Herr Stritzky eben gesagt hat, die Patienten in der Studie wären gut eingestellt gewesen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, um darauf zurückzukommen, sagt: die maximal tolerierte Statindosis. Selbst im EPAR wird diskutiert – darauf hatten Sie als pharmazeutischer Unternehmer hingewirkt –, dass das Label genau aus dem Grund von maximal tolerierter Statindosis zu Statin-behandelten Patienten geändert wird, weil das die Patienten in der Studie besser abbilden würde. Also, ist insofern davon auszugehen, die wären maximal therapiert gewesen. Ich weiß nicht, ob man den Schluss wirklich so ziehen kann. Dass das Ezetimib kein Stratifizierungsfaktor war, würde ich auch nicht als so relevant ansehen. Die Studie ist randomisiert, und wir sehen hier, obwohl es in der Studie eine sehr kleine Population ist, einen p-Wert für die Interaktion von 0,1, was aufgrund der geringen Power dieses Tests schon bemerkenswert ist. – Das wollte ich noch dazu sagen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Dann erteile ich jetzt Frau Bickel und danach Frau Kunz das Wort. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Wenn Sie das Label des Medikamentes sehen, steht da „Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse für mit Statin-behandelten Patienten und einem hohen kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceriden“. Wenn ich die Leitlinie richtig verstehe, wird aber doch versucht, die LDL-Werte – so hatten das die Kliniker am Anfang bestätigt – deutlich zu senken und das mindestens mit

Zuhilfenahme von Ezetimib. In dieser Studie ist aber nur zu 8 Prozent Ezetimib eingesetzt worden, obwohl es sich hierbei um Patienten handelt, die ein hohes Risiko und schon eine kardiovaskuläre Erkrankung haben. Ist das denn wirklich der Versorgungsrealität entsprechend, dass man dann nicht noch Ezetimib zumindest dazu nimmt? Sie haben also quasi nur 8 Prozent in dieser Studie Ezetimib eingesetzt. Ich habe gerade noch mal die ganzen Labels verglichen. Auch Ezetimib hat ein Label, wo gar nichts von Lipidsenkung steht. Auch die Statine haben ein Label, wo gar nichts von LDL-Senkung steht, sondern es geht wirklich nur um das kardiovaskuläre Risiko. Also jetzt noch mal die Frage: Würde man in der Realität wirklich die Patienten, die ein hohes Risiko haben, so behandeln, dass man kein Ezetimib einsetzt, oder nur bei einem Prozentsatz von 8 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Müller-Wieland, Sie haben den Kopf bewegt. – Herr Laufs ist der Erste; jetzt haben wir Bewegung drin, dann Herr Schettler und dann Herr Müller-Wieland. – Herr Laufs.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Wir hatten Gelegenheit, aus dem IMS Disease Analyzer, der, glaube ich, qualitativ akzeptiert ist, 311.000 Patienten aus Deutschland zu betrachten, die alle ein sehr hohes Risiko hatten – also eine sehr große Schnittmenge mit der Population –, und haben gesehen – das sind wohl gemerkt die Zahlen von 2018 unter der Kombination mit Statin und Ezetimib –, dass 5,7 Prozent der Patienten einen LDL-Wert unter 55 und 21 Prozent einen LDL-Wert unter 70 mg/dl hatten. Das unterstreicht das, was Herr Müller-Wieland vorhin ausgeführt hat, dass wir hier erstens eine sehr gute Population vor uns haben und dass zweitens sowohl die Verdoppelung der Statindosierung als auch die Addition von Ezetimib den LDL-Wert ein wenig gesenkt hätten, das aber der Wirkstärke keinen Abbruch tut. Das ist deckungsgleich mit der Beobachtung, dass in den Ezetimib-Subgruppen und in den verschiedenen LDL-Gruppen und in der Subgruppenbetrachtung abhängig vom Ausgangs-LDL-Cholesterin keine Heterogenität zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Laufs. – Herr Schettler, dann Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Schettler (Lipid-Liga + DGFF): Ich möchte auf eine Arbeit von Frau Johannsen verweisen, die im „European Heart Journal“ Anfang letzten Jahres, also 2021, veröffentlicht wurde, wo Statin-behandelte Patienten im Risikoprofil niedriges LDL-Cholesterin, aber hohe Triglyceridwerte untersucht worden sind. Herausgekommen ist, dass der Treiber in dieser Studie für weitere kardiovaskuläre Ereignisse nicht mehr das LDL-Cholesterin ist, sondern insbesondere das sogenannte – ich nenne das immer Non-Heart-LDL –, also Triglyceride oder alle ApoB-haltigen Lipoproteine. Dazu gehören unter anderem VLDL, IDL. Das sind alles Substanzen, die triglyceridreich sind. Am Ende kann ich dann sagen – Frau Bickel wies darauf hin, Ezetimib wäre ein zusätzliches Addendum für die lipidsenkende Therapie –, ich habe das LDL gut eingestellt, aber am Ende muss ich gleichzeitig auch die Triglyceride optimieren, auch in ihrer Zusammensetzung, und insbesondere sehen wir das hier unter anderem kondensiert in der REDUCE-IT-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schettler. – Jetzt noch Herr Müller-Wieland, dann Frau Bickel dazu, danach gehen wir weiter zu Frau Kunz.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte nur noch einen Punkt machen. Diese Effekte, die beobachtet worden sind, sind unabhängig von dem zugrundeliegenden LDL-Cholesterinwert ab Baseline. Der wurde in den Subgruppen mit einem sehr guten LDL-Cholesterin, auch unter 55 und darüber beobachtet. Das heißt, es ist ein additiver Effekt. Wir freuen uns, wenn Ezetimib eingesetzt wird.

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

Frau Bickel: Ich habe es immer noch nicht ganz verstanden. Das Anwendungsgebiet von Ezetimib lautet unter anderem Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Da steht nichts von LDL-C-Wertsenkung drin. Also, das hat ein eigenes Label für die Prävention kardiovaskulärer

Ereignisse, genauso wie das neue Präparat. Warum wurde dann nur in 8 Prozent der Fälle Ezetimib eingesetzt? Das ist die Frage, die ich immer noch nicht ganz beantwortet bekommen habe. Sie gehen immer wieder auf den LDL-C-Wert ein. Von dem kann ich mich jetzt lösen. Ezetimib hat genau das gleiche Label, unabhängig von dem LDL-C-Zielwert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn von Stritzky vom pharmazeutischen Unternehmer zu dieser Frage und dann Herr Professor März.

Herr Dr. von Stritzky (Amarin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte hinzufügen, welche LDL-Werte in der Analyse der Gruppe, die Herrn Professor Laufs vorlag, diese 311.000 Patienten aus der deutschen Versorgungsrealität – – Die Patienten dort bei den praktischen Ärzten hatten einen LDL-Wert von 97,6 mg/dl. In der DA-VINCI-Studie, die eben erwähnt wurde, hatten die Patienten 95 mg/dl. Bei uns haben wir 75 mg/dl. Worauf will ich hinaus? Wenn ein Patient bei 97 oder 95 ist, macht es vielleicht Sinn, noch Ezetimib dazuzugeben, um diese 20-prozentige LDL-Senkung, die das Ezetimib im Mittel erzeugt, mitzunehmen. 95 minus 20 Prozent – dann ist man etwa bei 75. Das ist da, wo wir gerade sind. Bei uns wäre meine Aussage, dass nur bei wenigen Patienten überhaupt ein Ezetimib erforderlich war, weil die Patienten schon so gut eingestellt waren. – Das vielleicht dazu.

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

Herr Prof. Dr. März (DDG): Ich möchte etwas auf Frau Bickel zugehen, weil ich ihre Frage sehr gut verstehe: Was mache ich nun in einem konkreten Patientenfall? Ich habe jemanden, der mit Statin in Bezug auf LDL nicht ausreichend eingestellt ist. Gehe ich dann zunächst mal zu Ezetimib oder zu Icosapent-Ethyl, also zu EPA? Ich finde, man darf das nicht so sehr schematisieren, Frau Bickel, sondern man sollte – da hat Herr von Stritzky einen guten Gedanken geäußert – sich anschauen, wie weit die Distanz zum Target ist. Habe ich ein Target von 55 und ich bin bei 60, dann würde ich nicht mehr Ezetimib nehmen, sondern zu EPA greifen. Also, die Therapie muss individuell gestaltet werden. Es gibt einen bestimmten Patiententyp, für den ich diese Therapie reservieren würde, nachdem ich diese Therapie für hochwirksam halte. Ich denke, man sollte die Frage nicht zu schematisch stellen, sondern sich in diesen einzelnen Therapiesituationen individuell anschauen, wo der Patient mit dem LDL-Cholesterin steht. Was kann ich dann noch durch Hinzugabe von Ezetimib erreichen? Oder nehme ich doch eine Alternative? Das wäre meine Erklärung aus der Praxis, weil wir zwar die Studiendaten im Hinterkopf haben, aber die individuelle Situation tatsächlich sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor März. – Jetzt habe ich Herrn Professor Laufs, Herrn Professor Müller-Wieland und Herrn Professor Merkel. Dann würde ich Frau Bickel fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. Für mich ist sie bislang noch nicht so klar beantwortet. Danach wäre Frau Kunz vom GKV-SV dran, und das Ganze machen wir jetzt in 45 Sekunden oder so, weil eigentlich schon die nächste Anhörung beginnt, aber das ist nicht so schlimm. – Bitte schön, Herr Laufs, Herr Müller-Wieland, Herr Merkel.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Frau Bickel, das ist eine super Frage, über die ich mich freue, genauso wie über die Stellungnahme. Ich habe jetzt schon ein paar graue Haare und durfte das hier schon einige Jahre lang begleiten. Dass LDL ein kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, war in diesem Gremium noch nicht so selbstverständlich, wie es Gott sei Dank jetzt ist; das muss man ganz klar betonen. Insofern ist selbstverständlich, glaube ich, hier ein großer Konsens, dass wir uns freuen, wenn unsere Patienten wesentlich besser mit dem LDL eingestellt werden, insbesondere unter der Kombination mit Statin und Ezetimib. Insofern klares Verständnis für die Frage. Die Formulierung hat im Wesentlichen auch historische Gründe und ist jetzt erfreulicherweise begründet aus einer Weiterentwicklung der Sicht und Interpretation der Datenlage. Zur fehlenden Heterogenität, also zur gleich guten Wirkung mit und ohne Ezetimib, und zum LDL-Cholesterin haben meine Vorredner schon Stellung bezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Laufs. Sie merken, das Gremium lernt von Ihnen und stellt dann die kritischen Fragen, weil Sie uns jahrelang genau die

Dinge, die wir jetzt fragen, um die Ohren gehauen haben; so einfach ist das. Das ist der Nachteil, wenn man es mit einem lernenden System zu tun hat. Aber Ende der Randbemerkung. – Herr Müller-Wieland und Herr Merkel.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Das ist richtig, und dabei war immer ein Punkt, dass wir gesagt haben: Die Studien muss man in dem Behandlungskontext sehen, als sie geschaffen worden sind. Frau Bickel hat die berechtigte Frage gestellt: Warum hat man Ezetimib nicht in den Arm hineingetan? Nun muss man sagen, die Studie ist von 2011, der First Patient im November 2011. Da gab es gerade die Verabschiedung des AMNOG. Zu dem Zeitpunkt spielte Ezetimib keine Rolle. Es war ein Surrogatmodulator in Ihren Worten. Die Endpunktstudie IMPROVE-IT, dass sich das Koronarrisiko senkt, aufgrund dessen jetzt die Änderungen der Formulierung bei der Zulassung ist, ist 2016 publiziert worden. Da war die Studie beendet. Insofern, Frau Bickel, es ist richtig, die Daten gibt es nicht. Wenn man fragt: Warum habt ihr es nicht gemacht, weil es damals überhaupt keine Rationale gab, dies gleichzeitig und kontrolliert durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Merkel und dann Frau Bickel nochmal.

Herr Prof. Dr. Merkel (DGE): Ohne zu wiederholen: Ich würde mir in dem Zusammenhang keine Sorge um Ezetimib machen. Das Label von Ezetimib – ob jetzt ein Lipidsenker gelabelt ist oder nicht, ist unerheblich. Fakt ist, es wirkt in seiner Art und Weise lipidsenkend. Wir haben hier ein ganz anderes System. Zunächst einmal: Die Versorgungsrealität ist gar nicht so unterschiedlich. Wir haben bei DA VINCI ungefähr 18 Prozent Ezetimib-use. Das ist auch nicht viel mehr als diese 8 Prozent bei der REDUCE-IT. Ich glaube, es muss klar werden, dass wir hier ein zusätzliches Prinzip mit nachgewiesener Endpunktveränderung von über 20 Prozent haben, das unabhängig von den Lipiden wirkt. Damit ist, glaube ich, die Vergleichstherapie, die Hintergrundtherapie nicht mehr so sehr wichtig. Es wurde schon oft genug gesagt, dass die Subgruppenanalyse dort wirklich keine Heterogenität findet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Merkel. – Frau Bickel, Nachfrage oder Anmerkung oder Kommentar.

Frau Bickel: Ich wollte jetzt trotzdem noch mal einen Kommentar zu dem geben, was Herr Professor Müller-Wieland gesagt hat. Sie haben gerade darauf repliziert, dass Sie gesagt haben, die Studie wurde zu einem Zeitpunkt geplant, 2011, da gab es Ezetimib oder wurde nur unzureichend eingesetzt. Aber ich würde Sie so verstehen, dass Sie nach heutigem Behandlungsstandard das Ezetimib schon einsetzen würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Genau. Also, Frau Bickel, auf jeden Fall. Dazu hatten wir verschiedene Sessions auch in diesem Kreis. Nur die Frage wäre jetzt, und das ist eine berechtigte Frage: Wir haben die Daten nicht. Aber wenn Sie mich jetzt fragen, gehe ich davon aus, dass wir, wenn wir systemisch bei allen Ezetimib eingesetzt und damit eine zusätzliche relative LDL-Reduktion von 18 bis 20 Prozent erreicht hätten, hätte es dann in dem Verumarm mit Icosapent-Ethyl keine signifikanten Effekte gegeben? Das ist das, was ich am Anfang versuchte, zu erläutern. Wenn Sie von 75 auf 68 oder 65 gehen, ja, dann werden Sie vielleicht – und IMPROVE-IT hat sehr lange gedauert – 5 bis 10 Prozent relative Risikoreduktion sehen, wenn überhaupt. Sie wissen auch, wie kritisch wir in diesem niedrigen Bereich die Effekte PCSK9-Antikörper diskutiert haben, aber mitnichten diese 25 Prozent, unabhängig davon, wie die Risikokonstruktion ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war auch der wesentliche Inhalt Ihrer vorherigen längeren Einlassung, als Sie das schon ausdrücklich ausgeführt hatten. – Dann habe ich jetzt Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen, eine an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich wollte fragen, ob Sie sagen können, wie viele Patienten im Studienverlauf einen Wert

zwischen 100 und 130 im Hinblick auf das LDL-C erreicht haben. Der Hintergrund ist: Eingeschlossen wurden Patienten nur mit Werten zwischen 40 und 100. Haben Sie Daten dazu, wie viele Patienten im Studienverlauf einen höheren LDL-C-Wert hatten, also zwischen 100 und 130, weil das ab 130 entblindet wurde und vom Prüfarzt praktisch eingeschätzt werden konnte, ob eine LDL-C-Wert-senkende Therapieoptimierung notwendig wäre? – Das wäre meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Die Frage an die Kliniker kann ich vielleicht gleich anschließen. Noch mal zurück zum Versorgungsalltag: Ab welchem LDL-C-Wert würde ein Arzt in der Regel die Therapie anpassen? In der Studie war das erst möglich, nachdem ein Patient zweimal hintereinander einen Wert von über 130 hatte. Dann wurde entblindet, und der Arzt konnte entscheiden. Wie wird das in der Versorgungsrealität gemacht? Ab welchem Wert würde eine Optimierung der Therapie angestrebt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir beginnen mit der Frage an den pU. Wer sagt dazu etwas vom pU? Also 100 bis 130. – Ich sehe jetzt Herrn von Stritzky. Er hat die Hand gehoben.

Herr Dr. von Stritzky (Amarin): Diese Daten haben wir jetzt nicht griffbereit. Wir haben nur die Aussage, dass das bei ganz wenigen Patienten möglich war, aber das wird Ihnen nicht reichen. Wir reichen diese Daten mit den genauen Zahlen nach. Das kann man im statistischen Analyseplan und in den Auswertungen hinterher nachsehen. Das reichen wir nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zweiter Teil, Kliniker. – Wie sieht es in der Praxis aus? Wann interveniert man? – Herr Professor Schettler.

Herr Prof. Dr. Schettler (Lipid-Liga + DGFF): Vielen Dank. – Eine ganz wichtige Frage, aber vielleicht noch mal eine kleine Zusammenfassung zu dem, was vorher gesagt worden ist. IPE beeinflusst nicht das LDL-Cholesterin per se. Deshalb wird man im klinischen Alltag die LDL-Cholesterin-Senkung mit anderen Medikamenten vornehmen. Entscheidend ist genau das, was Sie vorhin gesagt haben, die Hypertriglyceridämie, die ... (akustisch unverständlich) vorhanden ist. Damit beeinflussen wir sehr wohl die Konzentration und damit auch – das ist die Zielsetzung – das Outcome, was in der REDUCE-IT-Studie gezeigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet oder nicht?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank. – Nein, leider nicht. Dann habe ich meine Frage nicht richtig gestellt. Ich bezog mich nicht auf Icosapent-Ethyl, sondern darauf, wenn man einen Patienten vor sich hat, der einen LDL-C-Wert hat, der höher ist als 100, also zwischen 100 und 130 – das war meine Frage –: Wenn Sie einen Patienten mit erhöhten LDL-C-Werten vor sich haben. Unabhängig von Icosapent, hier geht es um die Entscheidung, ob der Patient eine höhere Statindosis oder zusätzlich Ezetimib bekommt. Ab welchem Wert würde das in der Versorgungsrealität erfolgen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Vogt hat sich gemeldet.

Frau Dr. Vogt (Lipid-Liga + DGFF): Ich würde es vielleicht nicht mit der Versorgungsrealität beantworten. Auch bei dem, was Frau Bickel gerade moniert hat, ist die Versorgungsrealität, dass Ezetimib enorm selten eingesetzt wird. Ich bin jetzt mal an unserer Spezialambulanz, und das betrifft auch alle anwesenden Kliniker, dass wir uns individuell mit dem Patienten befassen und nicht warten, ob der Wert 130 ist. Das ist sicher viel zu hoch angesetzt, wenn Sie einen kardiovaskulären Hochrisikopatienten meinetwegen nach Herzinfarkt oder Schlaganfall haben. Man kann es aber trotzdem nicht ganz banal an einem einzelnen Wert festmachen, sondern man schaut sich den individuellen Fall an: Wie ist der Ausgangswert, wie ist der Verlauf, wie ist das Ansprechen auf die initial begonnene Statintherapie?

Wir versuchen dann, zumindest in unserer Ambulanz, so schnell wie möglich, also innerhalb von möglichst wenigen Wochen, den aktuell gültigen Zielwert der Leitlinie zu treffen. Ob man dann im Einzelfall die Statindosis verdoppelt oder früher das Ezetimib dazu nimmt, das ist absolut individuell abhängig von dem Profil und von dem Patienten.

Zur Verwendung von Ezetimib ist noch zu sagen, dass wir enorme Schwierigkeiten haben, aufzuholen, dass viele Patienten damit behandelt werden, weil es so lange Restriktionen gegeben hat, dass es nicht oder nur in wenigen Fällen gegeben und verschrieben werden darf. Das ist jetzt zumindest für Deutschland der Fall. Also, ganz klar: Wir warten nicht bis 130. Wenn Sie einen Zielwert von < 55 brauchen und der Wert ist bei 80, dann würde ich die Therapie intensivieren; um mal zwei Werte zu nennen.

Herr Prof. Dr. Laufs (DGK): Wenn man als Gedankenmodell eine Möglichkeit der Titration annehmen würde während der Studie – wir haben hier einen Median von 73 sozusagen in einem Zeitraum von vor sieben bis acht Jahren, das heißt wir haben eine Vielzahl von Patienten, die deutlich unter den damals empfohlenen LDL-Zielwerten lag – hätte das meiner Meinung nach dazu geführt, dass bei einer Vielzahl der Patienten tatsächlich die lipidsenkende Therapie reduziert und nur bei einer geringen Zahl gesteigert worden wäre. Also, wenn das zur Titration freigegeben gewesen wäre, hätte es zu einer wesentlich schlechteren Lipidbegleittherapie geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt Herr Professor Laufs, der das Wort erobert hatte. – Jetzt kommt im geordneten Verfahren Herr Professor Schettler zum Zuge.

Herr Prof. Dr. Schettler (Lipid-Liga + DGFF): Ich will es auch kurz machen. Was man neben dem Ezetimib noch erwähnen muss, was wir noch nicht erwähnt haben, sind die PCSK9-Hemmer. Wenn wir nicht mehr erfolgreich sind, müssen auch diese Substanzen zum Einsatz kommen, um risikoadaptiert vorzugehen. Vielleicht beantwortet das auch die Frage von Frau Kunz, diese Hochrisikogruppe oder je nach Risikogruppenprofil, das die Patienten mitbringen, entsprechend zu therapieren, bis hin zum Einsatz von PCSK9-Hemmern oder sogar in Extremfällen zur Lipoproteinapherese. Das muss man ergänzt erwähnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei wir bei den PCSK9ern die Verordnungsausschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses immer beachten, die wir im Einvernehmen mit den pharmazeutischen Unternehmern herbeigeführt haben. – Frau Kunz, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, meine Frage ist beantwortet. Der Wert mit 130 war im Grunde zu hoch eingesetzt, und es würde patientenindividuell entschieden werden. So habe ich jetzt die Antwort mitgenommen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer – – Ach so, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich hatte mich vorher schon gemeldet, aber da kamen so viele andere Meldungen dazu. Ich wollte nachfragen, ob die von uns, vom G-BA, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, die da heißt „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen und Cholesterin-Resorptionshemmern“ in diesem speziellen Fall überhaupt die richtige ist. Je länger ich darüber nachdenke und diese Diskussion verfolge, habe ich mir diese Frage gestellt. Vielleicht können die Kliniker dazu noch etwas sagen, gerade was die maximal tolerierte Therapie angeht.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Dann fange ich vielleicht einmal an, wenn niemand anders möchte. Ist das okay? – Frau Bickel, erst mal danke. Das ist außerhalb vom Protokoll eine ergebnisoffene Frage. Wir machen uns dazu natürlich auch Gedanken und finden sie außerordentlich kompliziert. Da wir letztlich von dem Patientenkollektiv ausgehen, das man gut modifizieren kann, kann man damit gut umgehen. Da es aber wie bei anderen Substanzklassen, die wir heute Vormittag besprochen haben, ein letztlich vom Mechanismus bisher unbekannter, und was den klinischen Endpunkt angeht, eindrucksvoller Effekt ist, kann ich Ihnen das

nicht sagen bzw. andersherum: Ich würde sagen, das ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie, die ich nachvollziehen kann. Aber genau da werden wir das Opfer – Opfer ist jetzt nicht negativ gemeint –, aber da kommen wir in die Zwickmühle, eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu formulieren, weil wir es müssen, die aber medizinisch nicht zwingend sinnvoll ist. Das war auch der Grund, warum wir als Fachgesellschaft zu dem Thema Fibrate zweimal Stellung genommen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Ich sehe nur heftiges, verzweifeltes, erstauntes Nicken. Frau Bickel, jetzt sind wir klug.

Frau Bickel: Ich fürchte, ich muss noch mal darüber schlafen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir arbeiten daran, dass wir heute noch irgendwie überhaupt zu einer Schlafpause kommen. Wir haben jetzt schon überzogen, aber das macht alles nichts. Es ist die erste Sitzung im neuen Jahr, und morgen haben wir weitere Anhörungen. Das macht doch richtig Spaß. Okay. – Frau Bickel, Sie sind jetzt zufrieden oder nicht zufrieden, aber Sie haben jedenfalls Anlass für Träume und Überlegungen. – Frau Bickel träumt von zweckmäßigen Vergleichstherapien, dagegen muss es irgendwelche Drogen geben. Das ist ungesund. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer jetzt die Möglichkeit geben, kurz und knackig in einem halbstündigen Referat zusammenzufassen, was wir in der letzten Stunde diskutiert haben. Wer macht das, wieder Herr Zuther? – Bitte schön, Herr Zuther, Sie haben das Wort.

Herr Zuther (Amarin): Das werde ich mit Freuden übernehmen. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Liebe Anwesende! Auch mit Blick auf die Uhr versuche ich, das jetzt kurz und knapp zu halten. Als Amarin sind wir davon überzeugt, dass wir mit Icosapent-Ethyl eine wirklich wertvolle neue Therapieoption über das LDL-C-Management hinaus bereitstellen. IPE, Icosapent-Ethyl, bietet wirklich einen großen und patientenrelevanten Mehrwert, was wir durch diese große Endpunktstudie belegt sehen; insbesondere die Reduktion nicht nur der kardiovaskulären Morbidität, sondern auch der Mortalität. Aus unserer Sicht, aus Sicht von Amarin, sehen wir, dass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß den Anforderungen des G-BA wie auch anhand der Leitlinien erfolgt ist, nicht nur für die Gesamtpopulation, sondern wir sehen es auch dadurch belegt, dass wir in der Gruppe unter 55 den Effekt nachweisen können und durch fehlende Heterogenität auch den Rückschluss auf die große Population liefern können. – Ich persönlich möchte mich bei allen Anwesenden für ein sehr interessantes Meeting heute bedanken. Wir machen das nicht so häufig wie Sie. Ich danke allen für die lebhafteste und aus meiner Sicht aufschlussreiche Diskussion ganz herzlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Zuther, herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Frage-und-Antwort-Runde beteiligt haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere weitere Diskussion einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 15:48 Uhr