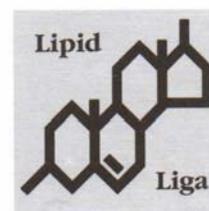


Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren
Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Waldklausenweg 20, 81377 München
Telefon (089) 7 19 10 01, Telefax (089) 7 14 26 87
Email: Lipid-Liga@t-online.de, Internet: <http://www.lipid-liga.de>



**(13) Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Ausschussdrucksache**

**0156
vom 09.05.03**

15. Wahlperiode

Herrn Klaus Krischner, MdB
Ausschuss für Gesundheit und
Soziale Sicherung
- Deutscher Bundestag -
Platz der Republik 1

11011 Berlin

München, d. 06.05.2003

**Gesetzentwurf der Fraktionen von SPD und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN: Gesetz
über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen
Versorgung - Anhörungsverfahren der Positivliste**

Sehr geehrter Herr Kirschner,

die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. hat mit Schreiben vom 08.12.2002 eine Stellungnahme im Rahmen der Anhörung zum Referentenentwurf eines Gesetzes über die Verordnungsfähigkeit (AMPoLG) sowie einen Antrag auf die Berücksichtigung des zugelassenen Arzneimittels Ezetimib (ATC-CODE C10AX Andere Cholesterin- und Triglyzeridsenkende Mittel) abgegeben.

Bezüglich der Aufnahme des gerade zugelassenen Wirkstoffs Ezetimib (Bezeichnung des Arzneimittels: Ezetrol) sind wir davon ausgegangen, dass dieser Wirkstoff aufgrund der erfolgten Zulassung, gemäß § 3 der Begründung des Referentenentwurfs, als uneingeschränkt ordnungsfähig und damit erstattungsfähig eingestuft wurde. Der vorliegende Gesetzentwurf sieht eine Einschränkung der Indikation auf "nur bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie - in Kombination mit Atorvastatin - sowie bei homozygoter Sitosterinämie" vor, die medizinisch- wissenschaftlich weder nachvollziehbar noch begründbar ist.

Mit diesem Schreiben erhalten Sie eine weitere Stellungnahme unserer Fachgesellschaft mit der entsprechenden Begründung bezüglich der Notwendigkeit der Erweiterung der Indikationsstellung des Wirkstoffs Ezetimib.

Gern stehen wir Ihnen für Rückfragen zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Achim Weizel
Vorsitzender Lipid-Liga e. V.



Prof. Dr. med. Winfried März
Vorstandsmitglied Lipid-Liga e. V.

Anlage

Medizinische Stellungnahme
zum Gesetzentwurf der Fraktionen von SPD und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN:
Gesetz über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen
Versorgung:
ATC-CODE C10AX - Einschränkung der Erstattung von Ezetimib

Gesetzentwurf, Stand 1.4.2003:

C10AX Andere Cholesterin- und Triglyzeridsenkende Mittel

C10AX Ezetimib: nur bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – in Kombination mit Atorvastatin – sowie bei homozygoter Sitosterinämie

Problemstellung:

Ezetimib (EZETROL® 10 mg) ist der erste Vertreter einer neuartigen Substanzklasse, der selektiven Cholesterin-Resorptionshemmer. Es wurde im Oktober 2002 erstmals in Deutschland und am 4.03.2003 in allen Ländern der EU zugelassen. Die zwischen den 16 Ländern der EU harmonisierte Indikation lautet seitdem:

Primäre Hypercholesterinämie

EZETROL ist zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.

Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)

EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie.

Die im Entwurf vorgesehene Einschränkung der Erstattungsfähigkeit auf die homozygote familiäre Hypercholesterinämie bzw. Sitosterinämie widerspricht der in den europäischen Ländern erteilten Zulassung.

Wir fordern die uneingeschränkte Erstattungsfähigkeit für Ezetimib entsprechend der Zulassung, denn die Beurteilung von Ezetimib entspricht nicht dem aktuellen Stand des Wissens:

Kombinationstherapie

Die Gabe von Ezetimib ist eine zweckmäßige, ausreichende und notwendige Behandlung für alle Patienten mit Hypercholesterinämie, die mit einem Statin allein nicht ausreichend therapiert werden können.

1. Risikopatienten sind Patienten mit einem Risiko von >10% in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erleiden. Für diese Patientengruppe fordern u.a. die 2003 neu veröffentlichten Leitlinien der Internationalen Atherosclerosis Society (IAS) eine strenge und konsequente Senkung des LDL-Cholesterins auf Zielwerte von bis zu unter 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Aufgrund der Richtlinien des NCEP gilt für die Gruppe mit einem Risiko zwischen 10 und 20 % in 10 Jahren ein Therapieziel LDL = 130 mg/dl.

2. Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Cholesterinsenkung sind darin die Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer). Daneben werden in den Leitlinien der IAS gleichwertig Ionenaustauscher (Gallensäure bindende Mittel), Nikotinsäure und Ezetimib genannt. Im Gegensatz zu Ezetimib sind Ionenaustauscher im Entwurf für die Positivliste entsprechend ihrer zugelassenen Indikationen ohne Einschränkung erstattungsfähig.

3. Die Gabe von Ezetimib kann notwendig werden, wenn unter Monotherapie mit Statinen die durch Richtlinien vorgegebenen Zielwerte nicht erreicht werden. Das ist aufgrund von Studien bei bis zu 60 Prozent der Patienten der Fall (Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kofenek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Ach Intern Med* 2000; 160 (4): 459 - 467; Ruof J, Klein G, Marz W, Wollschlager H, Neiss A, Wehling M. Lipid-lowering medication for secondary prevention of coronary heart disease in a German outpatient population: the gap between treatment guidelines and real life treatment patterns. *Prev Med* 2002; 35 (1): 48 - 53). Im Gegensatz dazu wurde in einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie mit 769 Patienten, die unter einer Statinmonotherapie die NCEP ATP II-Zielwerte nicht erreicht hatten, bewiesen, dass mit der Kombination aus Statin und Ezetimib 72% dieser Patienten die Zielwerte erreichten.

4. Die Therapie mit Ezetimib ist zweckmäßig. Auf Grund seines einzigartigen Wirkmechanismus hemmt es selektiv die Resorption von Cholesterin im Dünndarm. In der Kombination mit Statinen wirkt es synergistisch. Die im Entwurf vorgenommene Einschränkung auf Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist aufgrund des Wirkmechanismus von Ezetimib wissenschaftlich nicht haltbar. Sowohl Statine als auch Ezetimib vermindern den Cholesteringehalt der Leberzelle und steigern damit die Ausprägung von LDL-Rezeptoren. Bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist die Funktion dieser Rezeptoren um etwa 90 Prozent vermindert. Ezetimib wirkt bei diesen Patienten, weil es die noch verbleibenden Rezeptoren stimuliert, oft die einzige Chance, bei diesen sehr gefährdeten Patienten medikamentös überhaupt Cholesterin zu senken. Besonders günstig für den kombinierten Einsatz von Ezetimib und Statinen ist die Situation bei allen anderen Formen der primären Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre), denn bei ihr verbleiben mindestens noch 50 bis 60 Prozent der normalen Rezeptorfunktion, die durch beide Therapeutika stimuliert werden können. Diese Patienten werden heute oftmals mit einer kostspieligen, dialyseähnlichen Methode, der LDL-Apherese, behandelt. Der zusätzliche Einsatz von Ezetimib ist nach unserer Ansicht höchst geeignet, die Intervalle, in denen diese Behandlung durchgeführt werden muss, zu verlängern oder in

einzelnen Fällen gar diese Behandlungs-modalität ganz zu vermeiden. Dies ist mit erheblichen Einsparungen verbunden, abgesehen von der Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten, um die es in der aktuellen gesundheitspolitischen Diskussion ja leider, wenn überhaupt, nur in zweiter Linie geht. Ezetimib ist im Vergleich zu Ionenaustauschern besser verträglich, auf Grund der einmal täglichen Dosierung besser handhabbar und beeinträchtigt nicht die Vitaminresorption. Dieser therapeutische Nutzen wurde in zahlreichen klinischen Studien in der Kombination mit allen verfügbaren Statinen belegt und war Grundlage der Zulassung in der EU sowie USA. Eine Einschränkung auf die Kombination mit Atorvastatin ist daher nicht gerechtfertigt und wissenschaftlich völlig unbegründet.

5. Die Kombination von Statin und Ezetimib verbessert auch die Sicherheit der Lipidtherapie. In der oben erwähnten Studie erhielten ca. 20 Prozent der Patienten, die Simvastatin oder Atorvastatin einnahmen, diese in der Dosierung von 80 mg. Das ist jedoch nicht die in der Regel verwendete Dosierung. Auf Grund der manchmal sogar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auf Leber und Muskel (siehe Cerivastatin, Lipobay) werden die Statine oft nicht hoch dosiert, in der Regel erhalten die Patienten nur 10 mg oder 20 mg eines Statins, wie epidemiologische Untersuchungen zeigen. Somit werden die in klinischen Studien mit Statinen erreichbaren Senkungen des LDL-Cholesterins in der Praxis häufig nicht erreicht. Das Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie mit Ezetimib und niedrig dosiertem Statin ist vergleichbar mit dem der Statinmonotherapie in niedriger Dosierung. Hieraus leitet sich die Notwendigkeit ab, eine Risiko-reduzierung durch die Kombination von additiven Wirkprinzipien - Statin und Ezetimib - zu erreichen, wie es bei der Therapie anderer Risikofaktoren (wie z.B. Bluthochdruck) seit langem üblich ist.

6. Wie in zahlreichen klinischen Endpunktstudien u. a. mit Statinen, aber auch mit anderen Massnahmen belegt wurde, führt die Absenkung des LDL-Cholesterins zur Absenkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Die erreichte Endpunktreduktion hängt neben der Höhe des Ausgangswertes direkt vom Ausmaß der Cholesterinsenkung ab und erscheint uns weitgehend unabhängig vom jeweils eingesetzten Wirkstoff. Durch die Kombination von einem Statin und Ezetimib ist auf Grund der synergistischen Wirkungen eine über die Monotherapie hinaus gehende LDL-Cholesterinsenkung möglich. Dass bereits durch einen der Resorptionshemmung ähnlichen Mechanismus eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden kann, zeigt die POSCH-Studie (Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery in mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). New Engl J Med 1990; 323: 946 - 955). Hier wurde durch einen partiellen ilealen Bypass die Gallensäurenrückresorption gehemmt, was durch die resultierende LDL-Cholesterinsenkung zu einer Verlängerung der Lebenserwartung um etwa 2,7 Jahre führte.

Die deutliche LDL-Senkung ist in der Kombination mit jedem auf dem Markt verfügbarem Statin – und nicht nur Atorvastatin – erzielbar. Dies wurde in mehreren prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studien mit einem hohen Grad der Evidenz belegt, wie durch die Zulassungsbehörden gewürdigt wurde. Die in Artikel 1, §2, Abs. (6) des Gesetzentwurfs definierte Voraussetzung, dass für die Eignung zur Aufnahme in den Hauptteil der Vorschlagsliste ein mehr als geringfügiger Nutzen, gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts, belegt sein muss, erfüllt der Wirkstoff Ezetimib hochgradig: Zum Beispiel wurde durch die Kombination von 10 mg Ezetimib mit 80 mg Atorvastatin eine LDL-Senkung von über 60 Prozent nachgewiesen, eine Senkung die bisher nur durch die LDL-Apherese erreicht bzw. übertroffen werden konnte.

Monotherapie:

Des weiteren gibt es eine nicht unerhebliche Gruppe von Patienten, die die Gabe von Statinen nicht toleriert. Nach den oben erwähnten Leitlinien der IAS und der Zulassung in den EU-Ländern, die auf der höchsten verfügbaren Evidenz beruht, sollte Ezetimib für diese Patienten auch in Monotherapie uneingeschränkt erstattungsfähig sein.

Fazit:

Hieraus ergibt sich die uneingeschränkte Erstattungsfähigkeit aller zugelassenen Indikationen.

München, den 30.04.2003