

Zusammenfassende Dokumentation
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 15. Oktober 2009

Inhaltsverzeichnis

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlagen.....	4
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3. Verfahrensablauf.....	5
4. Beschluss.....	7
5. Anlagen.....	9
5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V.....	9
5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	10
B. Bewertungsverfahren.....	11
1. Bewertungsgrundlagen	11
2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung.....	11
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahme-	
verfahrens	12
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	13
1.1 Mündliche Anhörung.....	24
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	37
3. Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung.....	37
4. Auswertung der Stellungnahmen	38

4.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen.....	38
4.2	Würdigung der Stellungnahmen	38
4.2.1	Pharmakologische Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit	38
4.2.2	Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit	43
4.2.3	Sicherstellung notwendiger Therapieoptionen im Rahmen einer wirtschaftlichen Versorgung	92
4.2.4	Einwände zur Vergleichsgröße	95
4.2.5	Sonstige Einwände	97
4.2.6	Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung.....	98
4.3	Fazit.....	101

A. Tragende Gründe und Beschluss

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 15. Oktober 2009

Inhaltsverzeichnis

1. Rechtsgrundlagen	4
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des G-BA mit einzubeziehen.

Gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V sind vor einer Entscheidung des G-BA über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören. In der Anhörung ist in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. zu neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Soweit § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V den G-BA zur Durchführung einer mündlichen Anhörung verpflichtet, bezieht sich diese Regelung nach dem Sinn und Zweck des § 35 Abs. 1b SGB V allein auf das Verfahren zur Feststellung einer therapeutischen Verbesserung nach § 35 Abs. 1 Satz 3, 2. Halbsatz und Abs. 1a Satz 2 SGB V (vgl. § 35 Abs. 1b Satz 1 SGB V). Die Möglichkeit, Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, besteht wiederum nur für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen (vgl. den insoweit eindeutigen Wortlaut der § 35 Abs. 1 Satz 3, 2. Halbsatz und Abs. 1a Satz 2 SGB V). Das Bestehen eines Patentschutzes für den Wirkstoff eines Arzneimittels ist also eine wesentliche tatbestandliche Voraussetzung dafür, dass der Anwendungsbereich der Ausnahmevorschrift des § 35 Abs. 1 Satz 3, 2. Halbsatz und Abs. 1a Satz 2 SGB V überhaupt eröffnet ist. Daraus folgt, dass mündliche Anhörungen nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V allein für die Feststellung von therapeutischen Verbesserungen von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen durchzuführen sind.

Bei der Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist eine mündliche Anhörung durchzuführen.

Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Beratungsverlauf

Mit Schreiben vom 20. April 2009 (Tranche 2009-05) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 20. Mai 2009 gegeben.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
6. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	05.03.2009	Beschluss zur Einleitung eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
9. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	09.06.2009	Kenntnisnahme der Stellungnahmen
11. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11.08.2009	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
12. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	08.09.2009	Mündliche Anhörung und Auswertung des mündlichen An- hörungsverfahrens
13. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	06.10.2009	Konsentierung der Beschlussvorlagen
Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	15.10.2009	Beschluss zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG- CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2

Berlin, den 15. Oktober 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 15. Oktober 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2009 beschlossen, die Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. September 2009 (BAnz. S. 3 849), wie folgt zu ändern:

- I. Die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt geändert:

„Stufe: 2
Wirkstoffgruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer
Festbetragsgruppe Nr.: 1
Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Atorvastatin	25,9
	Atorvastatin calcium-3-Wasser	
	Fluvastatin	58,2
	Fluvastatin natrium	
	Lovastatin	25,2
	Pravastatin	25,3
	Pravastatin natrium	

Rosuvastatin 11,7

Rosuvastatin calcium

Simvastatin 26,9

Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen

Darreichungsformen: Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten“

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

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

5. Anlagen

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

19/11/2009 11:02

030104413788

BMG-REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Datum: <i>30.10.2009</i>			
Ursache: <i>V.S. 118, 2003</i>			
GF	W-VL	QS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.

REFERAT 213

BEARBEITET VON *Walter Schmitz*

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3103

FAX +49 (0)228 99 441-4924

E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de

INTERNET www.bmg.bund.de

Vorab per Fax: 02241 – 938835

Bonn, 19. November 2009

AZ 213 - 44748 - 1

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15.10.2009
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
in der Anlage IX Festbetragsgruppenbildung:
1. ACE-Hemmer, Gruppe 1 in Stufe 2
2. HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 15.10.2009 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag


Dr. Langenbacher

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 184 (S. 4 112) vom 04.12.2009

[1307 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2**

Vom 15. Oktober 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2009 beschlossen, die Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. September 2009 (BAnz. S. 3849), wie folgt zu ändern:

I.

Die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt geändert:

„Stufe:	2																						
Wirkstoffgruppe:	HMG-CoA-Reduktasehemmer																						
Festbetragsgruppe Nr.:	1																						
Status:	verschreibungspflichtig																						
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoff</th><th>Vergleichsgröße</th></tr></thead><tbody><tr><td>Atorvastatin</td><td>25,9</td></tr><tr><td>Atorvastatin calcium-3-Wasser</td><td></td></tr><tr><td>Fluvastatin</td><td>58,2</td></tr><tr><td>Fluvastatin natrium</td><td></td></tr><tr><td>Lovastatin</td><td>25,2</td></tr><tr><td>Pravastatin</td><td>25,3</td></tr><tr><td>Pravastatin natrium</td><td></td></tr><tr><td>Rosuvastatin</td><td>11,7</td></tr><tr><td>Rosuvastatin calcium</td><td></td></tr><tr><td>Simvastatin</td><td>26,9</td></tr></tbody></table>	Wirkstoff	Vergleichsgröße	Atorvastatin	25,9	Atorvastatin calcium-3-Wasser		Fluvastatin	58,2	Fluvastatin natrium		Lovastatin	25,2	Pravastatin	25,3	Pravastatin natrium		Rosuvastatin	11,7	Rosuvastatin calcium		Simvastatin	26,9
Wirkstoff	Vergleichsgröße																						
Atorvastatin	25,9																						
Atorvastatin calcium-3-Wasser																							
Fluvastatin	58,2																						
Fluvastatin natrium																							
Lovastatin	25,2																						
Pravastatin	25,3																						
Pravastatin natrium																							
Rosuvastatin	11,7																						
Rosuvastatin calcium																							
Simvastatin	26,9																						
Gruppenbeschreibung:	orale, abgeteilte Darreichungsformen																						
Darreichungsformen:	Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten“																						

II.

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

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß §91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 20. April 2009 bis 20. Mai 2009 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6 83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Petra Nies
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 938849

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
petra.nies@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/CT

Datum:
20.04.2009

Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2009-05

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 5. März 2009 beschlossen, das folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 2 (entspricht der Anlage IX der am 1. April neu gefassten Arzneimittel-Richtlinie) durchzuführen:

Änderung der Anlage 2 (bzw. Anlage IX) der Arzneimittel-Richtlinie in Stufe 2:
- HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1

Bitte beachten Sie, dass sich aufgrund der Anpassung der Darreichungsformen an die Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches eine Aktualisierung hinsichtlich der Darreichungsformen ergeben kann.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie Gelegenheit, bis zum

20. Mai 2009

Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur wie Studien, die Sie im Volltext Ihrer Stellungnahme beifügen, und ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch wirkstoffbezogene standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse. Näheres entnehmen Sie bitte dem Begleitblatt "Literaturverzeichnis".

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form als Word-Datei (per CD-Rom oder E-Mail) an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
Festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranche sowie der Wirkstoffgruppe.

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

Diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren folgt vor der Entscheidung zur Gruppenbildung der Stufe 2 ggf. eine mündliche Anhörung nach § 35 Abs. 1b SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Petra Nies
Stv. Leiterin der Abteilung Arzneimittel

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

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

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

Stand 05.03.2009

**Erläuterungen zu der vorgeschlagenen Änderung der Festbetragsgruppe
„HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“:**

Wirkstoff:	Rosuvastatin
Präparat:	Crestor
Hersteller:	Astra Zeneca
Darreichungsform:	Filmtabletten
Einzelwirkstärken:	5 mg = 0,4 wvg 10 mg = 0,9 wvg 20 mg = 1,7 wvg
Packungsgröße:	30, 100

Stand 05.03.2009

Vergleichsgröße nach Abschnitt C, § 1 der
Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19. Juli 2007

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Festbetragsgruppe: 1 orale, abgeteilte Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten

Wirkstoffbase	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	Vergleichsgröße (VG)
Rosuvastatin (neu)	35	3	11,7

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stand 05.03.2009

Vergleichsgröße nach Abschnitt C, § 1 der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19. Juli 2007

Anlage

Wirkstoffgruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer

Festbetragsgruppe 1

orale, abgeteilte Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Atorvastatin Atorvastatin calcium-3-Wasser	25,9
Fluvastatin Fluvastatin natrium	58,2
Lovastatin	25,2
Pravastatin Pravastatin natrium	25,3
Rosuvastatin (neu) Rosuvastatin calcium	11,7
Simvastatin	26,9

Wirkstoff	Rosuvastatin
Präparat	Crestor
Hersteller	Astra Zeneca
Darreichungsform	Filmtabletten
Einzelwirkstärke	5 mg = 0,4 wvg 10 mg = 0,9 wvg 20 mg = 1,7 wvg
Packungsgröße	30, 100

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stand 05.03.2009

Festbetragsanpassung zum 01.06.2008
HMG-CoA-Reduktasehemmer

Faktor 0,7

orale, abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten

<u>Wirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Atorvastatin	AVSN	25,9
Atorvastatin calcium-3-Wasser		
Fluvastatin	FVSN	58,2
Fluvastatin natrium		
Lovastatin	LVSN	25,2
Pravastatin	PVSN	25,3
Pravastatin natrium		
Simvastatin	SVSN	26,9

Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag **	Zuzahlungs- befreiungsgrenz
0,2	30	12,44	11,60
0,2	50	14,52	13,05
0,2	100	19,98	16,89
0,3	28	13,04	12,04
0,3	30	13,32	12,21
0,3	49	15,90	14,03
0,3	50	16,05	14,13
0,3	98	22,96	18,96
0,3	100	23,24	19,16
0,4	20	12,52	11,67
0,4	30	14,11	12,78
0,4	50	17,42	15,09
0,4	100	26,16	21,21
0,7	30	16,16	14,20
0,7	50	21,00	17,59
0,7	100	33,75	26,51

Stand 05.03.2009

Festbetragsanpassung zum 01.06.2008
HMG-CoA-Reduktasehemmer

Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag **	Faktor
			0,7 Zuzahlungs- befreiungsgrenz
0,8	20	14,23	12,86
0,8	30	16,77	14,63
0,8	50	22,06	18,34
0,8	100	36,03	28,11
1,1	20	15,34	13,65
1,1	30	18,49	15,83
1,1	50	25,05	20,42
1,1	100	42,36	32,55
1,4	30	20,06	16,93
1,4	50	27,77	22,34
1,4	100	48,15	36,59
1,5	20	16,66	14,55
1,5	30	20,56	17,29
1,5	50	28,64	22,94
1,5	100	49,99	37,88
1,6	30	21,04	17,62
1,6	50	29,50	23,54
1,6	100	51,79	39,15
2,2	30	23,78	19,53
2,2	50	34,25	26,87
2,2	100	61,90	46,23
3	30	27,07	21,84
3	50	39,98	30,88
3	100	74,09	54,75
3,1	30	27,47	22,12

Stand 05.03.2009

Festbetragsanpassung zum 01.06.2008
HMG-CoA-Reduktasehemmer

Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag **	Faktor	Zuzahlungs- befreiungsgrenz
3,1	50	40,67	0,7	31,36
3,1	100	75,52		55,76

** umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

WINAPO Lauer-Taxe		Stand: 15.02.2009		12.02.2009 11:44:31	
Artikelnr.	Artikelname	enge	G Anbi e-VK	FB	S FestbetragsgruppA e Einh
P0316223	CRESTOR 5 mg Filmtabletten	30 N1	ASTRZ 39,39	-,-	r St
P0321721	CRESTOR 5 mg Filmtabletten	100 N3	ASTRZ 103,97	-,-	r St
P0321738	CRESTOR 10 mg Filmtabletten	20	ASTRZ -,-	-,-	r St
P0185324	CRESTOR 10 mg Filmtabletten	30 N1	ASTRZ 46,39	-,-	r St
P0185399	CRESTOR 10 mg Filmtabletten	100 N3	ASTRZ 130,13	-,-	r St
P0329208	CRESTOR 20 mg Filmtabletten	20	ASTRZ -,-	-,-	r St
P0185442	CRESTOR 20 mg Filmtabletten	30 N1	ASTRZ 57,36	-,-	r St
P0185560	CRESTOR 20 mg Filmtabletten	100 N3	ASTRZ 160,80	-,-	r St

1.1 Mündliche Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 9388395

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
nina.mahnecke@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM

Datum:
12. August 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen der Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 11. August 2009 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2,

- HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1
(Eingruppierung des Wirkstoffs Rosuvastatin)

die nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen.

Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.

Die Anhörung findet statt am

**08. September 2009
von 11:00 bis 11:30 Uhr
im Hause der Bezirksstelle Köln
der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein,
Sedanstraße 10-16
50668 Köln**



Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten Teilnahmeerklärung bis zum 28. August 2009 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.

In der Anhörung am 08. September 2009 haben Sie die Gelegenheit, zu medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten mündlich Stellung zu nehmen, die aus Ihrer Sicht für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung zu Ihrem o. g. **einziggruppierten patentgeschützten Wirkstoff** gemäß § 35 Abs. 1b SGB V relevant sind. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Dieses mündliche Statement ersetzt nicht die nach § 35 Abs. 2 SGB V abzugebende Stellungnahme. Sie können deswegen auch davon ausgehen, dass die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nach § 35 Abs. 2 SGB V eingereichten Stellungnahmen den Mitgliedern des Unterausschusses bereits bekannt sind und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sie sollten daher die mündliche Anhörung nutzen, in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Stellungnahmefrist 20. Mai 2009) ergeben haben.

Wir möchten Sie bitten, uns im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) als auch per Fax (0 22 41 / 93 88 -501) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel, zu Händen Frau Dr. Mahnecke.

Eine Wegbeschreibung zur Bezirksstelle Köln der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Anlagen

Rückantwort bis spätestens 28. August 2009
(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Nina Mahnecke

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

Teilnahmeerklärung

Telefon: 02241/9388-395
Telefax: 02241/9388-501
E-Mail: arzneimittel@g-ba.de
Datum: 12. August 2009

**Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Aktualisierung von
Festbetragsgruppen, hier:**

- **HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1 in Stufe 2
(Eingruppierung des Wirkstoffs Rosuvastatin)**

**am 08. September 2009 um 11:00 Uhr in der Bezirksstelle Köln der Kassenärztlichen
Vereinigung Nordrhein.**

Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:

Name in Blockschrift

Institution

Name in Blockschrift

Institution

Unterschrift

Name in Blockschrift

Institution



**Mündliche Sachverständigenanhörung
nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Änderung
von Festbetragsgruppen der Stufe 2**

**„HMG-CoA-Reduktasehemmer Gruppe 1
(Eingruppierung von „Rosuvastatin“)**

Köln, 8. September 2009

Stenografisches Protokoll

Angemeldete Teilnehmer:

1. Firma: **AstraZeneca**

Teilnehmer: a) Herr Henning Anders

b) Herr Dr. Kristian Löbner

Beginn: 11:02 Uhr

(Herr Anders und Herr Dr. Löbner betreten den Raum.)

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Ich heiße Sie hier im Unterausschuss Arzneimittel herzlich willkommen. Mein Name ist Thomas Müller. Ich leite hier in Vertretung für Herrn Dr. Hess und Herrn Dr. Gerdemann die heutige Sitzung. Sie haben sich zu einer mündlichen Anhörung zur Eingruppierung Ihres Wirkstoffs Rosuvastatin in die bestehende Festbetragsgruppe der Statine angemeldet. Ich weise darauf hin, dass die Anhörung heute von einem Stenografen protokolliert wird. Sie haben bereits eine sehr umfangreiche schriftliche Stellungnahme abgegeben.

Ich möchte Sie auch noch darauf hinweisen, dass die rechtliche Grundlage heute der Absatz 1b des § 35 ist. Das heißt, es geht heute inhaltlich um die Frage der therapeutischen Verbesserung in Ergänzung zu der von Ihnen bereits abgegebenen schriftlichen Stellungnahme.

Sie sind Herr Anders und Herr Dr. Löbner. Ist das richtig? – Gut.

Wenn es jetzt keine weiteren Fragen oder Wortmeldungen der Sitzungsteilnehmer gibt, möchte ich Ihnen direkt das Wort erteilen, damit Sie Ihre Stellungnahme abgeben können.

Herr Anders (AstraZeneca):

Meine Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Gelegenheit, hier heute vorzutragen zu können. Ich denke, Sie alle ha-

ben unsere Stellungnahme erhalten und sorgfältig gelesen und studiert. Wir haben darin umfangreich vorgetragen, dass es aus unserer Sicht für die deutsche Versorgungssituation notwendig ist, neben dem generischen Simvastatin eine weitere voll erstattungsfähige Therapieoption für Hochrisikopatienten in Deutschland zu erhalten. Die einzige, die derzeit verfügbar ist, ist eine Kombination, die voll erstattungsfähig und mit einem Therapiehinweis belegt ist. Daneben ist im Moment unser Präparat Crestor mit dem Wirkstoff Rosuvastatin als einziges voll erstattungsfähig, und wir sind der festen Überzeugung, dass das auch weiterhin so bleiben muss, weil es ein Patientenkollektiv gibt, das von Rosuvastatin nachhaltig profitiert, da es über die stärkste LDL-Senkung verfügt.

Herr Müller, Sie haben eben darauf hingewiesen: Es geht heute hier darum, auch über neue Daten zu sprechen. Wir haben welche mitgebracht. Ich habe allerdings nur zehn Exemplare dieses Ordners mit. Wenn es Ihnen recht ist, würde ich sie Ihnen gerne geben. Oder ich müsste um Handzeichen bitten, wer jetzt gerne so ein aktuelles Exemplar hätte. Sonst sind wir auch gerne bereit, das im Nachhinein elektronisch zur Verfügung zu stellen – das ist vielleicht das Einfachste – und zu verteilen.

Erstens geht es um Daten, die kürzlich auf der ISC veröffentlicht worden sind; Herr Dr. Löbner wird das gleich im Detail erläutern. Zweitens sind es Daten, die die BNK Service GmbH aus der deutschen Versorgungsrealität erhoben hat. Wir haben dieses Projekt zwar finanziell unterstützt, aber

es ist eigenständig von der BNK durchgeführt worden. Und drittens haben wir Daten mitgebracht, die noch einmal die europäische Versorgungssituation zeigen, aus der sich – glaube ich – auch sehr gut ableiten lässt, dass hier Bedarf für eine weitere Therapieoption neben generischem Simvastatin besteht.

Das möchten wir gleich darstellen. Ich verteile es jetzt. Zehn Exemplare kann ich jetzt verteilen. Die anderen können wir gerne nachreichen.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Mein Vorschlag wäre, dass Sie sich heute auf die mündliche Stellungnahme beschränken. Und wenn Sie diese Studien ansprechen, dann werden wir sie anschließend auch beraten. Die schriftlichen Stellungnahmen liegen uns bereits vor. Das würde dann die Geschäftsstelle übernehmen.

Herr Anders (AstraZeneca):

Hier sind nur die Studien drin. Hier ist nicht eine weitere Stellungnahme drin. Die sollte man vorliegen haben.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Oder ist das jetzt Ihr expliziter Wunsch?

Herr Anders (AstraZeneca):

Wenn ich die Evidenz bespreche, möchte ich gerne auf einzelne Aspekte eingehen. Da wäre es hilfreich, wenn zumindest einige Mitglieder die Sachen vor sich liegen haben. Es ist nämlich immer relativ

schwierig, mehr als zehn Zahlen hintereinander im Kopf zu behalten.

(Herr Anders verteilt Unterlagen.)

Herr Dr. Löbner (AstraZeneca):

Sehr verehrte Ausschussmitglieder! Sehr verehrte ärztliche Kollegen und Patientenvertreter! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten jetzt in diesem Kontext noch einmal Daten erörtern, die seit der Erstellung der Stellungnahme, die wir abgegeben haben, und über die Stellungnahme hinaus verfügbar geworden sind.

Sie werden sich erinnern: In der Stellungnahme haben wir ausgeführt, dass Rosuvastatin das Statin ist, das bezüglich der LDL-Senkung am wirksamsten ist. Wir konnten weiterhin ausführen, dass Rosuvastatin das einzige Statin ist, für das eine Regression der Atherosklerose nachgewiesen ist. Und weiterhin haben wir u. a. ausgeführt, dass sich diese LDL-Senkung und die Regression der Atherosklerose auch in der JUPITER-Studie bei Patienten mit einem LDL unter 130, aber erhöhtem kardiovaskulären Risiko in einer deutlichen, in einer signifikanten Senkung von Mortalität und kardiovaskulärem Outcome widerspiegelt haben.

Es wurde weiterhin in der Stellungnahme erläutert, dass die deutsche Versorgungsrealität bei vielen Patienten eine ausreichende Einstellung mit dem derzeit verfügbaren Statin alleine nicht ermöglicht. Wir haben, um diese zu untermauern, jetzt noch weitere Daten beizubringen. Das sind zum einen Daten aus der deutschen

Versorgungsrealität. Diejenigen, die das Handout vor sich liegen haben, darf ich bitten, die erste Lasche zu wählen und sich diese Sache anzuschauen. Ganz kurz gesagt: Es ist ein Projekt mit Patienten, die mit den jetzt verfügbaren Statinen nicht ausreichend eingestellt werden können, weil sie Hochrisikopatienten sind und besonders hohe Zielwerte benötigen oder so hohe Ausgangswerte haben, dass mit den derzeit verfügbaren Statinen eine Zielwerterreichung nicht zu erwarten ist. In dieser Zwischenanalyse sind insgesamt 238 Patienten ausgewertet. Diese Patienten wurden, nachdem sie nicht ausreichend eingestellt werden konnten, entweder mit Ezetimib/Simvastatin oder mit Rosuvastatin behandelt. Die beiden Gruppen waren etwa gleich groß und bezüglich der Ausgangswerte in etwa vergleichbar.

Wenn Sie auf Seite 6 des Handouts gehen, sehen Sie, welche LDL-Senkung bei den Patienten, die größtenteils schon vorbehandelt waren, noch zusätzlich mit Rosuvastatin erreicht wurde, und zwar ist eine LDL-Senkung, die auch signifikant war, von 143 mg/dl auf 102 mg/dl erreicht worden. Das ist eine signifikante Senkung.

Daneben sehen Sie auch noch den wichtigsten Sicherheitsparameter: CK. Der ist nur minimal gestiegen. Die ärztlichen Kollegen werden sicher bestätigen, dass das keine klinisch relevante Steigerung ist, sondern dass die beiden Gruppen bezüglich CK vergleichbar sind, also bezüglich Anfang- und Folgeuntersuchung.

Auf der nächsten Seite sehen Sie die LDL-Senkung, die bei einer vergleichbaren Pa-

tientengruppe mit der Kombination aus Simvastatin und Ezetimib erzielt werden konnte. Die sieht sehr ähnlich aus; es kam zu einer Senkung von 143 auf 96 mg/dl und zu einer ebenfalls leichten, vergleichbaren CK-Senkung.

Zusammenfassend können wir also sagen: Die Effektivität beider Medikamente bezüglich des LDL ist vergleichbar bei ebenfalls vergleichbarer Verträglichkeit. Was nicht vergleichbar ist, ist der Preis der Tagestherapie. Da liegen Sie bei Rosuvastatin bei Tagestherapiekosten von 1,32 €, bei Simvastatin/Ezetimib bei 2,26 €. Das heißt, bei diesem Hochrisikokollektiv, das vorher mit Simvastatin nicht ausreichend eingestellt werden konnte, hat man eine ähnliche Effektivität bezüglich LDL, aber nahezu doppelte Tagestherapiekosten, um das zu erreichen.

Die Frage, die sich natürlich immer wieder berechtigterweise stellt, ist: Spiegelt sich diese Senkung des LDL auch in klinischen Endpunkten wider? Das ist es ja, was Sie letztendlich interessiert. Kommt es zu weniger Schlaganfällen? Kommt es zu einer geringeren Mortalität? – Sie alle kennen schon aus der ersten Stellungnahme die Ergebnisse der JUPITER-Studie. Das war eine Studie, die bei Patienten durchgeführt wurde, die zwar ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, aber LDL-Werte unter 130 hatten. Es waren also streng genommen Patienten, die im Moment nicht innerhalb des deutschen Labels sind.

Nichtsdestoweniger sind diese Outcome-Daten sehr eindrücklich gewesen, und ich darf Sie auf die letzte Kladda in dem

Handout verweisen; das sind diese blauen Folien. Das sind Daten, die aktuell auf der Jahrestagung der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft vorgestellt worden sind, und zwar eine Auswertung der JUPITER-Studie bei Patienten mit einem Alter über 70 Jahren, sprich bei einer Patientengruppe, die schon aufgrund ihres Alters ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hat und bei der man sich im Moment fragt: Kann man bei diesen Patienten mit einer aggressiven LDL-Senkung noch irgendetwas erreichen? – Die Studie ist doppelblind gegenüber Placebo durchgeführt worden.

Diejenigen, die die Ausführungen zur JUPITER-Studie vor sich haben – für die anderen erkläre ich es verbal –, darf ich bitten, auf Seite 4 zu gehen. Das ist das obere Chart mit der Unterschrift „Baseline Clinical Characteristics by Age“. Da sehen Sie, dass die älteren Patienten, die man sich angeschaut hat, im Durchschnitt 74 Jahre alt waren; es waren 5.600 von der Gesamtzahl 18.000. Sie sehen, dass sie hauptsächlich europäischer Abstammung waren, dass sie zu einem nicht unerheblichen Teil – zu etwa einem Drittel – einen erhöhten Body-Mass-Index hatten und dass zwei Drittel eine Hypertension hatten. Raucher waren auch darunter, und etwa 40 % hatten ein metabolisches Syndrom. Also, das ist eine ältere Population, die mit erheblichen Risikofaktoren belastet ist.

Auch hier, auf dem nächsten Dia, sieht man sehr konsistent, dass die Behandlung mit Rosuvastatin sehr schnell mit einer sehr effektiven LDL-Senkung und auch

einer effektiven Senkung von CRP einhergeht.

Bitte blättern Sie einmal um. Auf der nächsten Seite steht: „Summary of overall trial results“. Da sehen Sie die Gesamtendpunkte aus der JUPITER-Studie, und ich darf noch einmal wiederholen, was auch in der Stellungnahme steht: Man hat eine Verbesserung beim primären Endpunkt erzielt, und zwar signifikant, fast um die Hälfte reduziert, also um 44 %. Dieser primäre Endpunkt bestand aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichen Schlaganfallrevaskularisierungsmaßnahmen, instabiler Angina pectoris und kardiovaskulären Todesfällen. Was aber – so denke ich – noch beeindruckender ist, ist, dass auch die Einzelkomponenten dieses Endpunktes signifikant verbessert waren, größtenteils um etwa 50 %. Bei Myokardinfarkten sind es 54 %, bei Schlaganfällen – Sie alle wissen, dass Schlaganfälle in der Versorgungsrealität eigentlich immer mit langen Krankenhausaufenthalten und sehr häufig mit längerfristiger Behinderung einhergehen – 48 %. Dies gilt auch für alle anderen Endpunkte dieses kombinierten Endpunktes. Das war die Gesamtgruppe.

Schauen Sie sich bitte an, wie es bei diesen älteren Patienten aussah. Schauen Sie bitte auf das nächste Chart. Auch da hat man sehr konsistent eine Verbesserung im primären Endpunkt. Die relative Risikoreduktion lag hier bei 39 %, aber – das werden wir gleich auf dem nächsten Chart sehen – die absolute Risikoreduktion war noch deutlich größer, weil diese

Patienten insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben.

Ich möchte jetzt nicht auf jeden einzelnen Endpunkt eingehen, aber bis auf die Gesamtmortalität und bis auf tiefe Venenthrombosen waren alle dieser Endpunkte auch bei den älteren Patienten signifikant verbessert. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass gerade bei diesen älteren Patienten eine signifikante Verringerung der Schlaganfallwahrscheinlichkeit um 45 % deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität dieser Patienten hat, die gerade aufgrund eines Schlaganfalls im Alter fast immer oder zu einem sehr hohen Prozentsatz pflegebedürftig werden.

Abschließend darf ich noch mal sagen: Die Auswertung der älteren Patienten hat die Ergebnisse der JUPITER-Ergebnisse bestätigt und gezeigt, dass sich die LDL-Senkung, die sich mit Rosuvastatin erzielen lässt, auch in einem verbesserten Outcome widerspiegelt.

Lassen Sie mich noch einmal kurz die Ergebnisse zusammenfassen: Wir konnten Daten darüber vorlegen, dass Patienten in der Versorgungsrealität existieren, die mit derzeit verfügbaren Statinen nicht ausreichend eingestellt werden können, dass bei diesen Patienten durch Rosuvastatin noch einmal eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der LDL-Spiegel erzielt werden kann und dass diese LDL-Senkung im Gegensatz zu der mit der Kombination verfügbaren LDL-Senkung auch wirklich durch harte klinische Endpunkte und solide kardiovaskuläre Surro-

gate – wie das Fortschreiten der Atherosklerose – untermauert ist.

Ich möchte noch einmal an Sie appellieren, diesen Patienten, die mit den derzeit verfügbaren Statinen nicht ausreichend eingestellt sind, Rosuvastatin zur Verfügung zu stellen. Es ist eine deutliche Verbesserung ihrer therapeutischen Situation, und Sie haben auch die einmalige Möglichkeit, das gemeinsam mit uns auf die Patienten zu begrenzen, die davon wirklich am stärksten profitieren. – Damit möchte ich an Herrn Anders übergeben.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Dr. Löbner. – Herr Anders, möchten Sie noch ergänzen? – Okay.

Herr Anders (AstraZeneca):

Vielen Dank. – Ich möchte gerne die Argumentation, die wir hier verfolgen, nämlich zu sagen, dass es einen Bedarf für eine Therapie bei Hochrisikopatienten mit einem weiteren Statin neben dem generischen Simvastatin gibt, anhand von Daten, die wir aus acht europäischen Ländern haben, untermauern. Dort sehen Sie Marktanteile der verschiedenen patentgeschützten Statine, die dort neben generischem Simvastatin verordnet werden. Das sind Daten aus Deutschland, Frankreich, Italien, UK, Niederlande, Finnland, Österreich, Dänemark.

Ich könnte jetzt auf jedes einzelne Chart eingehen, aber das möchte ich nicht tun. Ich möchte lediglich die Aussage, die aus meiner Sicht dahinter steht, zusammen-

fassen. Sie werden sehen, dass in allen diesen Ländern zwei Auffälligkeiten zu beobachten sind. Die eine ist: Sowohl Rosuvastatin als auch Atorvastatin haben in diesen Ländern einen Marktanteil, der zwar unterschiedlich hoch ist, aber zeigt, dass offensichtlich in allen diesen Ländern ein Bedürfnis besteht, neben generischem Simvastatin andere Arzneimittel einzusetzen. Und Sie, die hier sitzen, wissen: Auch andere Länder bemühen sich, ihre Arzneimittelkosten – zu Recht – in einem vernünftigen und akzeptablen Maß zu halten, und haben Maßnahmen erlassen – in der einen oder anderen Form –, um das zu steuern. Aber diese Steuerung in all diesen Ländern erlaubt eine weitere Verordnung dieser Statine für bestimmte Patientengruppen und jeden Fall; das ist sehr unterschiedlich.

Was man dort auch sieht, ist, dass die relativ teure Kombinationstherapie in diesen Märkten kaum eine Rolle spielt. Sie spielt nur in Deutschland eine wesentliche Rolle. Und warum spielt diese relativ teure Therapieoption in Deutschland eine Rolle? – Weil eben kein weiteres Statin neben Simvastatin – außer im Moment noch Rosuvastatin – voll erstattungsfähig ist, und wir hoffen, dass das so bleibt. Denn eines ist klar: Wenn ein Festbetrag festgesetzt würde, würde das für uns eine Preisabsenkung von über 80 % bedeuten, und die könnten wir nicht mitgehen. Es würde also eine ähnliche Situation wie bei Sortis entstehen, sodass dann als einzig verfügbare Therapiealternative weiterhin nur die Kombination auf dem Markt vorhanden wäre, die aus unserer Sicht erstens evidenzmäßig deutlich schlechter belegt ist

als Rosuvastatin und zweitens deutlich teurer ist.

Insofern auch von meiner Seite der Appell: Denken Sie sehr genau darüber nach, ob Sie den Patienten diese therapeutische Alternative entziehen wollen. Wir haben viele Gespräche – auch mit einigen von Ihnen – über diese Frage geführt und sind uns all dieser Probleme in diesem Zusammenhang sehr bewusst. Ich glaube, wir haben einen sehr fairen – ich will es nicht Angebot nennen – Vorschlag unterbreitet, zu sagen: Wir beschränken uns epidemiologisch auf etwa 200.000 Patienten, die als Hochrisikopatienten solch einer Therapie bedürfen. Wir sind bereit, Kosten, die über die Versorgung dieser Patienten hinausgehen, zu übernehmen; das würden wir garantieren. Mehr können wir aus unserer Sicht leider nicht tun. Wenn wir noch etwas tun können, dann sagen Sie es uns bitte. Wir sind bereit, auch darüber weitere Gespräche zu führen.

Wir haben ein großes Interesse daran, dass dieser Wirkstoff diesen Patienten zur Verfügung steht. Wie gesagt: Wir glauben, es sind ungefähr 200.000 Patienten in Deutschland. Wir sind bereit, die Mehrkosten, die bei mehr Verordnungen entstehen würden, zu übernehmen. Ich glaube, das ist ein Vorschlag, der sich hören lässt. Und ich glaube, es gibt auch Möglichkeiten, das in Deutschland entsprechend umzusetzen.

Es gibt andere Arzneimittel, die über Therapien oder Erstattungsausschüsse und nicht über Festbeträge geregelt worden

sind. Das deutsche System ist ein bisschen, wie es ist. Aber auch für Rosuvastatin können wir uns gut vorstellen, dass es außer für diese definierte Patientenklientel einen Erstattungsausschuss gibt. Damit wären wir auf einem sicheren Weg, dass auch nur diese Patienten das bekommen, und im Endeffekt wäre damit allen sehr geholfen. – Vielen Dank.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Anders. – Gibt es Nachfragen zu der Stellungnahme? – Frau Dr. Grell.

Frau Grell:

Ich habe eine Frage zu Ihrem internationalen Vergleich. Mir fällt auf, dass es eine völlig andere Skalierung ist. Ich würde gerne wissen, was diese Skalierung bedeutet.

Herr Anders (AstraZeneca):

Das sind Marktanteile in Prozent auf Volumenbasis, also Tabletten. „Counting Unit“, „CU“, steht oben. Das bezieht sich auf das Volumen, also nicht auf den Umsatz. Die Anzahl der abgesetzten Tabletten ist damit gemeint. Links sehen Sie die Marktanteile am Gesamtmarkt in Prozent.

Ich nehme als Beispiel Deutschland. Da macht der gesamte Statinmarkt inklusive generischer Statine 100 % aus. Davon hat gegenwärtig Inergy, das hier mit Vytorin als International Trademark bezeichnet ist, auf Volumenbasis am Gesamtmarkt der Statine in Deutschland einen Anteil von etwa 6 %.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Ich habe auch zu dieser Folie eine Nachfrage. Können Sie noch einmal erläutern, zu welchem Zeitpunkt Sie Ihren Wirkstoff in die Märkte eingeführt haben?

Herr Anders (AstraZeneca):

Das ist etwas unterschiedlich, aber außerhalb Deutschlands überwiegend in 2003.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Gibt es noch Nachfragen? – Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Ich habe keine Nachfrage, sondern eher einen Hinweis an Herrn Anders. – Sie sagten, nicht alle Statine seien erstattungsfähig. Diese Aussage ist schlicht falsch.

Herr Anders (AstraZeneca):

Habe ich das so gesagt?

Herr Kaesbach:

Ja, das hatten Sie so gesagt.

Herr Anders (AstraZeneca):

Nein, Sortis ist nicht voll erstattungsfähig. Dessen bin ich mir voll bewusst, Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Auch Sortis ist erstattungsfähig.

Herr Anders (AstraZeneca):

Nein, es ist nicht voll erstattungsfähig. Es hat einen Festbetrag, und da der Preis höher ist, ist es nicht voll erstattungsfähig.

Herr Kaesbach:

Es ist nicht voll erstattungsfähig. Genau.

Herr Anders (AstraZeneca):

Ich glaube, wir sind einer Meinung.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Wenn es keine weiteren Nachfragen gibt, schließe ich die Anhörung. – Ich bedanke mich für Ihre Stellungnahme. Ich möchte Sie abschließend bitten, dass Sie der Geschäftsführung Ihre Unterlagen in elektronischer Form zur Verfügung stellen.

Herr Anders (AstraZeneca):

Ja, das machen wir sehr gerne.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Wir werden Ihre Stellungnahme dann beraten.

Herr Anders (AstraZeneca):

Herzlichen Dank.

Schluss: 11:27 Uhr

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Posteingangs
AstraZeneca	20.05.2009 (vorab per E-Mail 19.05.2009)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Posteingangs
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.	22.05.2009 (vorab per E-Mail 19.05.2009)
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF e. V.	Entfällt (E-Mail 20.05.2009)

3. Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Faxeingangs
AstraZeneca	25.08.2009

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Faxeingangs
Es sind keine Anmeldungen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

4. Auswertung der Stellungnahmen

4.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ (UA-AM) wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung des G-BA (4. Kapitel § 20 bis 24) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 01. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

4.2 Würdigung der Stellungnahmen

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen aus dem schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren und die den Stellungnahmen beigefügten Literaturquellen durch den UA-AM gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

4.2.1 Pharmakologische Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit

Argument (1):

Rosuvastatin unterscheidet sich signifikant und relevant chemisch, pharmakokinetisch und pharmakodynamisch von den bisher in der Festbetragsgruppe aufgeführten Wirkstoffen Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin. Rosuvastatin ist im Gegensatz zu Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin ein synthetischer Wirkstoff.

Da Rosuvastatin an einer größeren Zahl von Bindungsstellen mit der HMG-CoA-Reduktase in Wechselwirkung tritt – von allen Statinen hat Rosuvastatin die meisten Bindungsstellen –, hemmt es die HMG-CoA-Reduktase stärker als jedes andere am Markt befindliche Statin. Das macht Rosuvastatin zum effektivsten reversiblen Inhibitor der purifizierten katalytischen Domäne der HMG-CoA Reduktase mit der höchsten Inhibitions-potenz (K_i 2,3 nM, IC_{50} 5 nM) im Vergleich zu Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin bzw. Pravastatin.

Rosuvastatin verfügt als einziges Statin über eine polare Methyl-Sulfonamidgruppe. Kristallografische Röntgenuntersuchungen haben gezeigt, dass sich die pharmakophore Gruppe der Statine mittels ionischer und polarer Interaktionen an das HMG-CoA-Reduktasezielenzym bindet und dadurch sterisch die Bindung des Substrates an die aktive Stelle verhindert. Rosuvastatin ist einzigartig unter den Statinen, da es eine polare Interaktion eingeht zwischen dem Arg568 in der HMG-CoA-Reduktase und der elektro-negativen Sulfongruppe. Darüber hinaus interagiert die Sulfoxidstelle mittels einer Hydro-genbindung mit dem Ser565 der HMG-CoA Reduktase.

Durch die polare Methyl-Sulfonamidgruppe ist Rosuvastatin relativ stark hydrophil und relativ schwach lipophil im Vergleich zu Atorvastatin, Simvastatin bzw. Fluvastatin. Die Verteilung hydrophiler Wirkstoffe ist primär beschränkt auf Hepatozyten, aufgrund des Vorhandenseins von aktiven Transportern, inklusive des organischen Anionentransportproteins (OATP)-2. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Rosuvastatin selektiv ist für die Aufnahme durch die Hepatozyten und effektiver als andere Statine die Cholesterolsynthese inhibiert. In einer in vitro-Studie inhibierte Rosuvastatin die Cholesterolsynthese in Rattenhepatozyten stärker als Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Pravastatin bzw. Simvastatin.

Argument (2):

Rosuvastatin wird im Gegensatz zu vielen anderen Statinen (z. B. Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin) nicht über das Cytochrom P450 Iso-Enzym 3A4 abgebaut. Damit kann es mit vielen wichtigen Arzneimitteln gleichzeitig verabreicht werden.

Aufgrund der Kombination einer hohen Wirksamkeit (Folge einer starken Bindung an die HMG-CoA-Reduktase und einer langen Halbwertszeit) mit einem geringen Interaktions-potenzial nimmt Rosuvastatin eine Sonderstellung unter den HMG-CoA-Reduktasehemmern ein. Ein weiterer Vorteil ist die interaktionsfreie Kombinierbarkeit mit Fenofibrat (nicht jedoch mit Gemfibrozil).

Argument (3):

Aufgrund der langen Eliminationszeit von ca. 19 Stunden verhielt sich die Pharmakokinetik unverändert, unabhängig von der morgendlichen oder der abendlichen Administration. Deswegen kann Rosuvastatin im Gegensatz zu anderen Statinen mit einer kürzeren Halbwertszeit zu jeder Tageszeit gegeben werden.

Bewertung:

Wie von **Laufs et al.**, Deutsches Ärzteblatt 2006, beschrieben, „[sind] die neueren, synthetischen Statine (z. B. Atorvastatin, Rosuvastatin) [...] im Vergleich zu den älteren Präparaten (wie Lovastatin) durch eine bessere Bindung innerhalb der HMG-Bindungstasche gekennzeichnet und sind daher potentere Hemmer der HMG-CoA-Bindung. Statine unterscheiden sich somit in ihrer auf die Substanzmenge bezogenen relativen Wirkungsstärke, nicht jedoch in ihrem Wirkmechanismus. Weiterhin unterscheiden sich die Statine in Bezug auf ihre Wasserlöslichkeit und Pharmakokinetik. Weil Statine vorwiegend in der Leber wirken, ist die systemische Plasmakonzentration für die lipidsenkende Wirkung nach derzeitigem Kenntnisstand klinisch von untergeordneter Bedeutung“.

a) Pharmakologische Vergleichbarkeit:

Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich. Der Wirkstoff Rosuvastatin ist mit den anderen in der bestehenden Festbetragsgruppe befindlichen Statinen pharmakologisch vergleichbar, da allen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt.

b) Chemische Verwandtschaft:

Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht. Die strukturelle Ähnlichkeit der Carbonsäurekette aller Statine mit der 3-Hydroxy-3-methyl-glutarsäure (HMG-Modul) besteht unabhängig davon, ob sie vollsynthetisch hergestellt sind oder nicht.

c) Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit:

Rosuvastatin gehört wie die anderen in der bestehenden Festbetragsgruppe befindlichen Statine zur Substanzklasse der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktasehemmer (ATC-Code C10AA01 bis C10AA08). Die pharmakologisch-therapeutische Wirkung ist – soweit bekannt – identisch mit den anderen Gruppenmitgliedern, da alle über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet haben.

Rosuvastatin (z. B. Crestor®) ist zugelassen für folgende Anwendungsgebiete:

Primäre Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind (Fachinformation: Crestor®, Stand März 2009).

Atorvastatin (z. B. Sortis®) ist zugelassen für folgende Anwendungsgebiete:

Hypercholesterinämie: Die Anwendung von Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Patienten mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Sortis ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Patienten mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt — entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen: Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (Fachinformation: Sortis®, Stand Oktober 2008).

Pravastatin (z. B. Pravasin® protect) ist zugelassen für folgende Anwendungsgebiete:

Hypercholesterinämie: Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.

Primäre Prävention: Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses.

Sekundäre Prävention: Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und

entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten, zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren.

Post-Transplantation: Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (Fachinformation: Pravasin[®] protect, Stand September 2008).

Simvastatin (z. B. Zocor[®] MSD) ist zugelassen für folgende Anwendungsgebiete:

Hypercholesterinämie: Zur Behandlung der primären oder kombinierten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Zocor[®] MSD wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention: Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (Fachinformation: Zocor[®] MSD, Stand Juli 2008).

Lovastatin (z. B. MEVINACOR[®]) ist zugelassen für folgende Anwendungsgebiete:

Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) alleine eine ungenügende Wirkung zeigten,

- bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie,
- bei Patienten mit kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Hypercholesterinämie im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht.

Hinweis

MEVINACOR[®] besitzt einen nur mäßigen Effekt auf die Triglyzeride und ist nicht indiziert, wenn bei der Fettstoffwechselstörung die Hypertriglyzeridämie im Vordergrund steht (z. B. Hyperlipidämie der Typen I, IV und V nach Fredrickson). Für die Hyperlipidämie Typ III liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. (Fachinformation: MEVINACOR[®], Stand Januar 2009).

Fluvastatin (z. B. Cranoc[®]) ist zugelassen für folgende Anwendungsgebiete:

Zur Senkung erhöhter Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterinspiegel im Serum, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein eine ungenügende Wirkung zeigen:

- bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie mit Ausnahme der seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie;
- bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Hypercholesterinämie im Vordergrund steht.

Für Hyperlipoproteinämie mit starker Triglyzeriderhöhung liegen keine Erfahrungen vor. Sekundärprävention schwerwiegender kardialer Ereignisse nach einer Herzkatheter-Therapie (Fachinformation: Cranoc[®], Stand Juli 2008).

Eingruppierungsvoraussetzung nach § 35 SGB V Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 ist die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkung. Diese ist bei Rosuvastatin mit den in der bestehenden Festbetragsgruppe befindlichen Statinen gegeben.

4.2.2 Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit

Argument (4): Stärkere LDL-C Senkung

Rosuvastatin senkt in äquipotenten Dosen LDL-Cholesterin (LDL-C), Gesamtcholesterin, atherogene Lipide (repräsentiert durch Apolipoprotein B) sowie non-HDL-Cholesterin und erhöht HDL-C stärker als jeder andere in Deutschland angebotene Lipidsenker. Rosuvastatin erlaubt damit eine Absenkung des LDL-C um durchschnittlich 56 %. Weiterhin erreicht Rosuvastatin eine im Vergleich zu Atorvastatin signifikante Verbesserung des LDL-C/HDL-C-Quotienten. Mit Crestor[®] (Wirkstoff Rosuvastatin) wurde in diversen Studien eine deutliche Überlegenheit zu anderen Statinen nachgewiesen.

Ein direkter Vergleich der Statine wurde in einer im Jahr 2003 veröffentlichten Meta-Analyse von 164 Studien zur Wirksamkeit von Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin und Rosuvastatin dargestellt. Bei gleicher Tagesdosis vermindert

Rosuvastatin das LDL-C stärker als andere Statine. Die Wirksamkeit von 10 mg Rosuvastatin (Senkung des LDL-C um 43 %) entspricht recht genau der Wirksamkeit von 80 mg Simvastatin (Senkung des LDL-C um 42 %) und der Wirkung von 20 mg Atorvastatin. In einer Dosierung von 20 mg ist Rosuvastatin bereits annähernd so wirksam wie 80 mg Atorvastatin. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangen letztes Jahr auch Wlodarczyk et al. bei einem systematischen Vergleich von Rosuvastatin mit Atorvastatin. Erst in einem Dosisverhältnis von 1:4 (Rosuvastatin gegenüber Atorvastatin) werden ähnliche Absenkungen des LDL-C erreicht. Bei Dosisverhältnissen von 1:1 und 1:2 ist Rosuvastatin überlegen, wobei keinerlei Unterschiede in der Verträglichkeit gesehen wurden. In täglichen Dosen von 20 und 40 mg (höchste zugelassene Dosis) werden mit Rosuvastatin Senkungen des LDL-C um 48 und um 53 % erreicht. Insbesondere bei ausgeprägter Hypercholesterinämie oder bei Hochrisikopatienten, bei denen eine LDL-C-Absenkung <100 mg/dl notwendig ist aber mit anderen Statinen nicht erreicht wird, ist Rosuvastatin eine unverzichtbare therapeutische Option.

*In der **STELLAR** (A Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin study)-Studie reduzierten 10-40 mg Rosuvastatin über alle Dosierungen statistisch signifikant stärker das LDL-C im Vergleich zu 10-40 mg Atorvastatin, 10-40 mg Pravastatin bzw. 10-80 mg Simvastatin ($p < 0,001$ in allen Vergleichen). Die LDL-Senkung von Rosuvastatin in der 10-mg-Dosierung war vergleichbar mit der Maximaldosis Simvastatin (80 mg), ab der 20-mg-Dosierung reduzierte Rosuvastatin das LDL-C >50%. Darüber hinaus erhöhten 20-40 mg Rosuvastatin statistisch signifikant das HDL-C im Vergleich zu Atorvastatin.*

Randomisierte klinische Studien haben bei überwiegend erwachsenen Patienten mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Rosuvastatin und Atorvastatin nachgewiesen, während sich bei Patienten mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie Rosuvastatin überlegen zeigte.

Da Simvastatin als Generikum zur Verfügung steht, wird es im Sinne einer rationalen und rationellen Arzneimitteltherapie derzeit als Statin der ersten Wahl empfohlen. Im Vergleich zu der 40-mg-Dosierung treten unter 80 mg Simvastatin trotz nur geringer additiver LDL-Senkung häufiger unerwünschte Wirkungen auf, daher wird diese Dosierung selten eingesetzt. Daher bleiben für diejenigen Patienten, die unter generischen Statinen ihre Zielwerte nicht erreichen können, aktuell nur die Optionen einer Kombination mit einem Cholesterinaufnahme-Hemmer oder eine Therapie mit den potenteren Statinen Atorvastatin und Rosuvastatin. Die beiden Strategien unterscheiden sich deutlich in

Bezug auf Therapiekosten und vorliegende Studien-Evidenz. Mit Bezug auf eine kosten-effektive Therapie müssen die Reserve-Medikamente untereinander, d. h. Cholesterin-Aufnahmehemmer mit potenten Statinen, nicht jedoch mit generischem Simvastatin verglichen werden.

Crestor[®] stellt daher eine therapeutische Verbesserung in der Pharmakotherapie der Fettstoffwechselstörungen, der Atherosklerose und ihrer Folgen im Vergleich zu anderen Statinen dar, von der insbesondere die Gruppe der Hochrisikopatienten profitiert. Das überlegene LDL-Senkungspotenzial von Rosuvastatin ist vergleichbar mit einer Kombinationstherapie von Simvastatin und Ezetimib. Die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie ist medizinisch umstritten, hat diverse Nachteile bei der Verträglichkeit und ist zudem teurer.

***ASTEROID, METEOR, CORONA, AURORA, JUPITER** dokumentieren eine Rosuvastatin-vermittelte LDL-Senkung auf kardiovaskuläre Ereignisse und Sterblichkeit. Es gibt bislang keinen Beleg für eine unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Statine in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte. Das entscheidende Kriterium ist die Statin-vermittelte Senkung des LDL-C.*

Bewertung:

Jones et al., Am J Cardiol 2003, berichten über eine offene, 6-wöchige Vergleichsstudie von Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin und Simvastatin (**STELLAR**-Studie). Untersuchtes Kriterium war die Reduktion des LDL-C. Studienpopulation waren Patienten mit Hypercholesterinämie mit LDL-C-Werten über 160 mg/dl bis 250 mg/dl.

Die Studienergebnisse zeigen für alle untersuchten Statine eine dosiskorrelierte Senkung der Ausgangs-LDL-C-Werte. Hinsichtlich der von den Zulassungsbehörden maximal zugelassenen Dosierungen (in der Indikation familiäre Hypercholesterinämie) von Simvastatin 80 mg, Rosuvastatin 40 mg und Atorvastatin 80 mg sind die LDL-C-Senkungen (absolut und relativ vom Ausgangswert) vergleichbar: Simvastatin 190 ± 19 mg/dl, -45,8 %; Rosuvastatin 194 ± 19 mg/dl, -55,0 %; Atorvastatin 190 ± 20 mg/dl, -51,1 %. Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht ausgewertet, die kurze Studiendauer von sechs Wochen war dafür auch nicht geeignet.

Die Studie zeigt eine dosisabhängige Korrelation der LDL-C-Senkung und vergleichbare Effekte der Gruppenmitglieder. Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Ein Nachweis der therapeutischen Verbesserung von Rosuvastatin gegenüber den anderen Gruppenmitgliedern ergibt sich nicht.

Wlodarczyk et al., Am J Cardiol 2008, ist eine Meta-Analyse von direkten Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und Rosuvastatin hinsichtlich der Effekte und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bezogen auf die zugelassene Maximaldosis (Atorvastatin 80 mg, Rosuvastatin 40 mg) ist nach der Meta-Analyse die relative LDL-C-Senkung vergleichbar (zwischen -50 und -60%). Dieses Ergebnis gilt für das gesamte zugelassene Dosierungsintervall: Atorvastatin 10-80 mg mit LDL-C-Senkungen von 37,2 bis 51,3 %, Rosuvastatin 5-40 mg mit LDL-C-Senkungen von 41,0 bis 56,0 %.

Die Auswertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere der Statintypischen unerwünschten Wirkungen wie Myalgie, Creatin-Kinase (CK)-Erhöhungen u. a. zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Atorvastatin und Rosuvastatin. Dies gilt auch für die Rate der Studienabbrecher. Patientenrelevante Endpunkte wurden in der Meta-Analyse nicht erfasst. Die Aussagekraft der Meta-Analyse ist aufgrund der nur kurzen Studiendauer der eingeschlossenen Studien (von vier bis zwölf Wochen) limitiert.

Die Meta-Analyse zeigt ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil und -niveau von Atorvastatin und Rosuvastatin. Auswirkungen auf die beabsichtigte Festbetragsgruppen-ergänzung ergeben sich nicht.

Deedwania et al., Am J Cardiol 2005, vergleichen Effekte von Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin auf Blutlipidwerte bei Patienten mit Merkmalen eines metabolischen Syndroms. Es handelt sich um eine Post-Hoc-Auswertung einer offenen, 6-wöchigen Vergleichsstudie (**STELLAR**-Studie).

Der in Deutschland von der Zulassungsbehörde empfohlene Bereich der Anfangsdosierung von Rosuvastatin von 5 bis 10 mg täglich wird nicht untersucht.

Die Studienergebnisse zeigen deutlich dosisabhängige relative Reduktionen des LDL-C bei allen untersuchten Wirkstoffen. Bei annähernd äquipotenten Dosierungen sind die Effekte von Rosuvastatin, Atorvastatin und Simvastatin vergleichbar. Patientenrelevante Endpunkte werden nicht untersucht, die Studiendauer von nur sechs Wochen ist dafür auch nicht geeignet. Auswirkungen auf die Ergänzung der Festbetragsgruppe ergeben sich nicht.

Deedwania et al., Am J Cardiol 2007 (**IRIS-Studie**), ist eine offene, 6-wöchige Vergleichsstudie von Rosuvastatin 10-20 mg und Atorvastatin 10-20 mg bei Patienten südasiatischer Herkunft mit KHK oder einem erhöhten KHK-Risiko. Die Studie wurde in 108 Zentren in den USA und Kanada durchgeführt. Primärer Endpunkt war die relative LDL-C-Senkung nach sechs Wochen Therapie. Im Ergebnis zeigen sich relative LDL-C-Reduktionen vergleichbarer Größenordnung zwischen Rosuvastatin 10 mg und Atorvastatin 10 mg (45 % bzw. 40 %) und Rosuvastatin 20 mg und Atorvastatin 20 mg (50 % bzw. 47 %). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen liegen bei den beiden Vergleichsgruppen auf einem vergleichbaren Niveau, werden aber nicht differenziert berichtet.

Die in Deutschland von der Zulassungsbehörde empfohlene Anfangsdosierung von Rosuvastatin von 5 bis 10 mg täglich wird nicht untersucht.

Patientenrelevante Endpunkte werden nicht untersucht. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenergänzung ergeben sich nicht.

Davidson et al., Am J Cardiol 2002, vergleichen in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die in 52 Nordamerikanischen Zentren durchgeführt wurde, 519 Hypercholesterinämie-Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 160 mg/dl bis < 250 mg/dl und einem Triglyceridwert von ≤ 400 mg/dl. Die Patienten wurden nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase wie folgt für eine 12-wöchige Phase randomisiert: Placebo (n=132), Rosuvastatin 5 mg (n=128), Rosuvastatin 10 mg (n=129) und Atorvastatin 10 mg (n=127), Einnahme einmal täglich. 516 Patienten nahmen die Studienmedikation ein.

Rosuvastatin führte zu einer LDL-C-Senkung von 40 % (5 mg) bzw. 43 % (10 mg) vs. einer LDL-C-Senkung von 35 % bei Atorvastatin (10 mg). Dosisäquivalent sind die beiden Statine in den untersuchten Effekten vergleichbar.

In der Rosuvastatin-5 mg-Gruppe erreichten 84 %, in der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe 82 % und in der Atorvastatin-Gruppe 72 % den von dem *National Cholesterol Education Programm* (NECP) empfohlenen ATP III-LDL-C-Zielwert von <100 mg/dl. In der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten 50 % bzw. 42 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. Rosuvastatin 10 mg) vs. 27 % (Atorvastatin 10 mg) den ATP III-LDL-C-Zielwert.

Den von der *European Atherosclerosis Society* empfohlenen LDL-C-Zielwert von <116 mg/dl erreichten in der Rosuvastatin-5 mg-Gruppe 59 %, in der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe 75 % und in der Atorvastatin-Gruppe 53 %. In der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten den LDL-C-Zielwert in der Rosuvastatin-5 mg-Gruppe 54 %, in der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe 72 % und in der Atorvastatin-Gruppe 52 %.

Es wurde für die Zielwerterreichung keine statistische Analyse durchgeführt, die Darstellung ist rein deskriptiv.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Es traten keine Myalgien in der Placebogruppe auf, hingegen jeweils ein Fall (0,8 %) in den Rosuvastatin-Gruppen (5 mg und 10 mg). In der Atorvastatin-Gruppe traten fünf (3,9 %) Fälle von Myalgie auf. Ein Patient der Placebogruppe verstarb aufgrund von Selbstmord.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenergänzung ergeben sich nicht.

Ferdinand et al., Am J Cardiol 2006 (**ARIES**-Studie), ist eine randomisierte, offene Studie, die in 76 Zentren der USA durchgeführt wurde, mit dem Vergleich von Rosuvastatin (10 mg und 20 mg) und Atorvastatin (10 mg und 20 mg) in 774 afro-amerikanischen Patienten mit Typ IIa oder Typ IIb Hypercholesterinämie und LDL-C-Werten von ≥ 160 mg/dl bis <300 mg/dl sowie Triglyceridwerten von ≤ 400 mg/dl. Die Patienten wurden nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase wie folgt für eine 6-wöchige Phase randomisiert: Rosuvastatin 10 mg (n=195), Rosuvastatin 20 mg (n=196),

Atorvastatin 10 mg (n=191) und Atorvastatin 20 mg (n=192), Einnahme einmal täglich. 774 Patienten haben die 6-wöchige Phase beendet, 732 Patienten wurden in die *Intention-to-treat*-Analyse mit einbezogen.

Rosuvastatin führte zu einer LDL-C-Senkung von 37,1 % (10 mg, n=186) bzw. 45,7 % (20 mg, n=189) vs. einer LDL-C-Senkung von 31,8 % bei Atorvastatin 10 mg (n=179) bzw. 38,5 % bei Atorvastatin 20 mg (n=178). Dosisäquivalent konnte kein signifikanter Unterschied bzgl. der LDL-C-Senkung zwischen Rosuvastatin 10 mg und Atorvastatin 20 mg gefunden werden.

66,1 % bzw. 78,8 % (Rosuvastatin 10 mg bzw. 20 mg) vs. 58,1 % bzw. 61,8 % (Atorvastatin 10 mg bzw. 20 mg) erreichten den ATP III-LDL-C-Zielwert. In der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten 23,7 % bzw. 62,5 % (Rosuvastatin 10 mg bzw. 20 mg) vs. 16,1 % bzw. 27,0 % (Atorvastatin 10 mg bzw. 20 mg) den ATP III-LDL-C-Zielwert. Es wurde für die Zielerreichung keine statistische Analyse durchgeführt, die Darstellung ist rein deskriptiv.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Myalgien traten bei 2,6 % bzw. 3,6 % (Rosuvastatin 10 mg bzw. 20 mg) vs. 2,6 % bzw. 1,0 % (Atorvastatin 10 mg bzw. 20 mg) auf.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Die Studie ist durch das Design (offene Studie und Studiendauer) und die Population in ihrer Aussagekraft limitiert. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenergänzung ergeben sich nicht.

Lloret et al., Am J Cardiol 2006 (**STARSHIP**-Studie), ist eine offene Studie, die 696 lateinamerikanische Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko einer KHK sowie einem LDL-C-Wert von ≥ 130 mg/dl bis < 300 mg/dl und einem Triglyceridwert von ≥ 400 mg/dl untersucht. Die Studie wurde an 86 Zentren in den USA durchgeführt. Die Patienten bekamen nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase für sechs Wochen randomisiert Rosuvastatin (10 mg oder 20 mg) oder Atorvastatin (10 mg oder 20 mg). 640 Patienten haben die 6-wöchige Phase beendet, 663 Patienten wurden in die *Intention-to-treat*-Analyse mit einbezogen.

Rosuvastatin führte zu einer LDL-C-Senkung von 45 % bzw. 50 % bei Rosuvastatin 10 mg (n=172) bzw. Rosuvastatin 20 mg (n=159) vs. einer LDL-C-Senkung von 36 % bzw. 42 % bei Atorvastatin 10 mg (n=156) bzw. Atorvastatin 20 mg (n=153). Dosisäquipotent ergibt sich kein Unterschied.

In der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe erreichten 78 %, in der Rosuvastatin-20 mg-Gruppe 88 % vs. 60 % in der Atorvastatin-10 mg-Gruppe bzw. 73 % in der Atorvastatin-20 mg-Gruppe den ATP III-LDL-C-Zielwert. In der Untergruppe der Hochrisikopatienten (65 % der gesamten Studienteilnehmer) erreichten 74 % bzw. 91 % (Rosuvastatin 10 mg bzw. 20 mg) vs. 52 % bzw. 62 % (Atorvastatin 10 mg bzw. 20 mg) den ATP III-LDL-C-Zielwert.

Es wurde für die Zielwerterreichung keine statistische Analyse durchgeführt, die Darstellung ist rein deskriptiv.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Die Studie ist durch das Design (offene Studie und Studiendauer) und die Population in ihrer Aussagekraft limitiert. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenergänzung ergeben sich nicht.

Olsson et al., Am Heart J 2002, vergleichen in einer 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Studie 412 Patienten mit einer Hypercholesterinämie und einem LDL-C-Wert von 160 mg/dl bis <250 mg/dl sowie einem Triglyceridwert von >100 mg/dl. Die Studie wurden an 45 Einrichtungen in Nordeuropa durchgeführt Die Patienten erhielten nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase 5 mg Rosuvastatin (n=138), 10 mg Rosuvastatin (n=134) oder 10 mg Atorvastatin (n=140) für zwölf Wochen. In den anschließenden 40 Wochen wurde die Dosierung sequenziell verdoppelt, max. 80 mg, sofern die ATP II-LDL-C-Zielwerte nicht erreicht wurden.

Nach zwölf Wochen war das LDL-C um 46 % bzw. 50 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 39 % (Atorvastatin) reduziert. Nach 52 Wochen war das LDL-C um 47 % bzw. 53 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 44 % (Atorvastatin) reduziert. Dosisäquipotent ergibt sich kein Unterschied.

Den ATP II-LDL-C-Zielwert erreichten nach zwölf Wochen 86 % bzw. 89 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 73 % (Atorvastatin), nach 52 Wochen 88 % bzw. 98 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 87 % (Atorvastatin). Bei der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten 62 % bzw. 78 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 27 % (Atorvastatin) nach zwölf Wochen und 65 % bzw. 97 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 61 % (Atorvastatin) nach 52 Wochen den ATP II-LDL-C-Zielwert. Dosisäquivalent ergibt sich nach 52 Wochen kein Unterschied.

Den ATP III-LDL-C-Zielwert erreichten nach zwölf Wochen 84 % bzw. 89 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 71 % (Atorvastatin). Bei der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten den Zielwert 64 % bzw. 78 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 23 % (Atorvastatin) nach zwölf Wochen, eine Angabe für 52 Wochen fehlt.

Den von der *European Atherosclerosis Society* empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichten nach zwölf Wochen 75 % bzw. 86 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 55 % (Atorvastatin). Von den Hochrisikopatienten erreichten 71 % bzw. 86 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 51 % (Atorvastatin) den von der *European Atherosclerosis Society* empfohlenen LDL-C-Zielwert.

Es wurde für die Zielwerterreichung keine statistische Analyse durchgeführt, die Darstellung ist rein deskriptiv.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar, es wurde jedoch keine statistische Analyse durchgeführt. Myalgien (ohne CK-Erhöhung, keine Myopathien) traten bei neun (6,6 %) bzw. fünf (3,8 %) Patienten (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. fünf (3,6 %) Patienten (Atorvastatin) auf. Zwei Patienten der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe starben (Aortenaneurysma bzw. Myokardinfarkt).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenergänzung ergeben sich nicht.

Olsson et al., Cardiovasc Drug Rev 2002 beschreiben in ihrem Review das Statin Rosuvastatin. Es wird keine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten getroffen. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft an der Veröffentlichung beteiligt. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenergänzung ergeben sich nicht.

Paoletti et al., J Cardiovasc Risk 2001, beschreiben eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 502 Patienten mit einer Hypercholesterinämie und einem LDL-C-Wert von ≥ 160 mg/dl bis < 250 mg/dl sowie einem Triglyceridwert von ≤ 400 mg/dl. Die Studie wurde an 69 Zentren durchgeführt. Die Patienten erhielten nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase für zwölf Wochen entweder Rosuvastatin 5 mg (n=120), Rosuvastatin 10 mg (n=115), Pravastatin 20 mg (n=137) oder Simvastatin 20 mg (n=130). Die Einnahme erfolgte einmal täglich ca. drei Stunden nach der Abendmahlzeit.

Rosuvastatin reduzierte den LDL-C-Wert um 42 % bzw. 49 % (5 mg bzw. 10 mg) vs. Pravastatin 28 % und vs. Simvastatin 37 %.

Den ATP II-LDL-C-Zielwert erreichten 71 % bzw. 87 % mit Rosuvastatin (5 mg bzw. 10 mg) vs. 53 % mit Pravastatin vs. 64 % mit Simvastatin. In der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten 42 % bzw. 67 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 7 % (Pravastatin) vs. 19 % (Simvastatin) den ATP II-LDL-C-Zielwert.

Vergleichbare Werte wurden für den ATP III-LDL-C-Zielwert erreicht: 64 % bzw. 84 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs 48 % (Pravastatin) vs. 64 % (Simvastatin). In der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten 36 % bzw. 63 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 5 % (Pravastatin) vs. 20 % (Simvastatin) den ATP III-LDL-C-Zielwert.

Den von der *European Atherosclerosis Society* empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichten 63 % bzw. 83 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 20 % (Pravastatin) vs. 50 % (Simvastatin). In der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten 62 % bzw. 80 % (Rosuvastatin 5 mg bzw. 10 mg) vs. 18 % (Pravastatin) vs. 50 % (Simvastatin) den empfohlenen LDL-C-Zielwert.

Es wurde für die Zielwerterreichung keine statistische Analyse durchgeführt, die Darstellung ist rein deskriptiv.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Ein Patient der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe starb am ersten Tag der Behandlungsphase (Studienmedikation wurde nicht eingenommen) an einer Gehirnblutung. Ein Patient in der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe wies eine Myalgie auf, in den anderen Gruppen trat diese unerwünschte Arzneimittelwirkung nicht auf.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Die Aussagekraft der Studie ist durch die kurze Studiendauer limitiert. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft an und

Mitfinanzierung der Veröffentlichung beteiligt. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppen-ergänzung ergeben sich nicht.

Schwartz et al., Am Heart J 2004, beschreiben eine randomisierte, doppelblinde, 24-wöchige Studie mit 383 Patienten mit Atherosklerose (96 %) oder Diabetes Typ 2 ohne Atherosklerose (4 %) und mit einem LDL-C-Wert von ≥ 160 mg/dl bis < 250 mg/dl sowie einem Triglyceridwert von ≤ 400 mg/dl. Die Studie wurden in 57 Zentren der USA und Kanada zwischen Juli 1999 und November 2000 durchgeführt. Die Patienten erhielten nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase Rosuvastatin 5, 20 und 80 mg (Gruppe 1, n=127), Rosuvastatin 10, 40 und 80 mg (Gruppe 2, n=128) oder Atorvastatin 10, 40 und 80 mg (Gruppe 3, n=128). Hierbei stellt die erste Dosis die Anfangsdosis dar und die beiden weiteren Dosierungen die Titration (wenn LDL-C > 50 mg/dl) nach 12 und 18 Wochen. Die Einnahme erfolgte einmal täglich vor dem Schlafengehen.

Nach 12 Wochen war der LDL-C-Wert in der Rosuvastatin-5 mg-Gruppe um 39,8 %, in der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe um 47,1 % vs. 35,0 % in der Atorvastatin-10 mg-Gruppe reduziert. Nach 18 Wochen war der LDL-C-Wert in der Rosuvastatin-20 mg-Gruppe um 51,6 %, in der Rosuvastatin-40 mg-Gruppe um 58,8 % vs. 47,2 % in der Atorvastatin-40 mg-Gruppe reduziert. Nach 24 Wochen war der LDL-C-Wert in der Rosuvastatin-80 mg-Gruppe um 59,6 % vs. 52,0 % in der Atorvastatin-80 mg-Gruppe reduziert.

Den ATP III-LDL-C-Zielwert erreichten in der Gruppe 1 nach 12 Wochen 34,6 %, nach 18 Wochen 72,4 % und nach 24 Wochen (Kombination aus Gruppe 1 und 2) 84,3 %. In der Gruppe 2 erreichten nach 12 Wochen 59,4 %, nach 18 Wochen 88,3 % den ATP III-LDL-C-Zielwert. In der Gruppe 3 erreichten nach 12 Wochen 16,5 %, nach 18 Wochen 60,6 % und nach 24 Wochen 74,0 % den ATP III-LDL-C-Zielwert.

Den von der *European Atherosclerosis Society* empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichten in der Gruppe 1 nach 12 Wochen 60,6 %, nach 18 Wochen 85,8 % und nach 24 Wochen (Kombination aus Gruppe 1 und 2) 89,8 %. In der Gruppe 2 erreichten nach 12 Wochen 84,4 %, nach 18 Wochen 94,5 % den ATP III-LDL-C-Zielwert. In der Gruppe 3 erreichten nach 12 Wochen 45,7 %, nach 18 Wochen 78,7 % und nach 24 Wochen 86,6 % den ATP III-LDL-C-Zielwert.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. 15 Patienten (5,5 %) der Rosuvastatin-Gruppe und 7 (5,6 %) Patienten der Atorvastatin-Gruppe wiesen eine Myalgie auf. Eine Patientin der Rosuvastatin-80 mg-Gruppe wies >10-fach über Normal erhöhte CK-Werte auf, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen und ohne andere äußere Einflüsse zu erklären war. Sie wies Muskelschmerzen, Schwäche und eine Myoglobinurie auf. Die Beschwerden ließen nach Absetzen der Studienmedikation nach.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenergänzung ergeben sich nicht.

Stein et al. AM J Cardiol 2003, beschreiben eine 18-wöchige, doppelblinde Studie mit 622 Patienten mit einer heterozygoten, familiären Hypercholesterinämie und mit einem LDL-C-Wert von ≥ 190 mg/dl bis < 500 mg/dl sowie einem Triglyceridwert von ≤ 400 mg/dl. Die Studie wurden in 58 Zentren zwischen Juli 1999 und Juni 2000 durchgeführt. Die Patienten erhielten nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase Rosuvastatin (zu Beginn 20 mg, nach sechs Wochen 40 mg, nach weiteren sechs Wochen 80 mg; n=435) oder Atorvastatin 20 mg, nach sechs Wochen 40 mg, nach weiteren sechs Wochen 80 mg (n=187).

Nach sechs Wochen waren die LDL-C-Werte um 47,1 % vs. 38,0 % (Rosuvastatin 20 mg vs. Atorvastatin 20 mg), nach zwölf Wochen um 53,9 % vs. 46,0 % (Rosuvastatin 40 mg vs. Atorvastatin 40 mg), und nach 18 Wochen um 57,9 % vs. 50,4 % (Rosuvastatin 80 mg vs. Atorvastatin 80 mg) reduziert.

Die absoluten LDL-C-Werte erreichten nach 18 Wochen in der Untergruppe der Hochrisikopatienten 129 ± 46 mg/dl (Basiswert 300 ± 56 mg/dl; Rosuvastatin 80 mg/dl) vs. 154 ± 45 mg/dl (Basiswert 288 ± 46 mg/dl; Atorvastatin 80 mg/dl).

Den ATP III-LDL-C-Zielwert erreichten nach 6 Wochen 37 % vs. 25 % (Rosuvastatin 20 mg vs. Atorvastatin 20 mg), nach 12 Wochen 49 % vs. 33 % (Rosuvastatin 40 mg vs. Atorvastatin 40 mg) und nach 18 Wochen 58 % vs. 44 % (Rosuvastatin 80 mg vs. Atorvastatin 80 mg). In der Untergruppe der Hochrisikopatienten erreichten den ATP III-

LDL-C-Zielwert nach 6 Wochen 6 % vs. 1 % (Rosuvastatin 20 mg vs. Atorvastatin 20 mg), nach 12 Wochen 17 % vs. 3 % (Rosuvastatin 40 mg vs. Atorvastatin 40 mg) und nach 18 Wochen 24 % vs. 4 % (Rosuvastatin 80 mg vs. Atorvastatin 80 mg).

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Drei Patienten (0,6 %) der Rosuvastatin-Gruppe wiesen Myalgien und CK-Werterhöhung von >10-fach des Normalwertes auf, was mit Beendigung der Studienmedikation zu beheben war. Es traten keine Myopathien auf. Ein Patient in der Atorvastatin-Gruppe verstarb nach einem Myokardinfarkt.

Dosisäquivalente Vergleiche lässt das Studiendesign nicht zu, darüber hinaus ist eine Dosierung von Rosuvastatin 80 mg in Deutschland nicht zugelassen. Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Bedeutungen für die Festbetragsgruppen-ergänzung ergeben sich nicht.

Argument (5): Zielwertgerichtete Therapie

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachdrücklich eine individuelle, Patienten-orientierte Lipid-Therapie auf Zielwerte. Bei einer Statin-Behandlung ohne Zielwert-Erreichung wird dem betroffenen Patienten die mögliche zusätzliche Risikoreduktion vorenthalten.

Die Strategie der festen Dosis entspricht nicht dem „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“, wie er für Entscheidungen des G-BA im § 70 SGB V gesetzlich vorgegeben ist.

Von anderer Seite wird vorgetragen, dass in Leitlinien gefordert wird, individualisierte Zielwerte für das LDL-C anzustreben. Lediglich einzelne Autoren propagierten die wissenschaftlich nicht nachvollziehbare, auf „Einfachheit“ basierende und im Einzelnen Behandlungsfall ethisch nicht zu rechtfertigende Strategie einer einzigen, festen Dosis von Statinen für alle Patienten. Bei der Strategie einer festen Dosierung ohne Über-

prüfung der LDL-C-Werte würde Patienten mit hohem LDL vor der Therapie die ausreichende Protektion einer durch ggf. nötige weitere LDL-C-Senkung und damit Zielerreichung vorenthalten. Darüber hinaus ist ohne Kenntnis der LDL-C-Werte auch nicht feststellbar, ob die eingesetzte Dosis das Nutzen/Risiko Profil für den einzelnen Patienten rechtfertigt.

Bewertung:

Grundlage der Sekundärprävention der KHK mit Statinen sind Langzeit-Studien mit patientenrelevanten Endpunkten. Für Rosuvastatin liegt keine entsprechende Studie und auch keine Zulassung in dieser Indikation vor.

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie KHK (2008) erwähnt zwei Strategien der Lipidsenkung mit Statinen: die Titration nach Lipidwerten oder die Strategie der festen Dosis. Keine der beiden Strategien wird bevorzugt oder als therapeutisch höherwertig dargestellt.

Eine therapeutische Verbesserung von Rosuvastatin gegenüber den anderen Gruppenmitgliedern ergibt sich daher nicht.

Mit Blick auf die Bildung der Vergleichsgröße bleibt in diesem Zusammenhang anzumerken, dass § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO; bis 31.03.2009: Abschnitt C: § 1 der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19.07.2007) des G-BA zur Anwendung kam. Dabei handelt es sich um Wirkstoffe mit vergleichbarer Applikationsfrequenz. Grundlage der Vergleichsgröße sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenbildungskriterien der definierten Festbetragsgruppe erfüllen, somit finden sämtliche Wirkstärken Berücksichtigung.

Argument (6): Bessere Zielwerterreichung

Die angestrebten LDL-Zielwerte sind insbesondere von kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit herkömmlichen Statinen oft nicht zu erreichen. 90 % der Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhalten einen Lipidsenker, davon erreicht nur etwa die Hälfte

der behandelten Patienten die in nationalen und internationalen Leitlinien vorgeschlagenen Therapieziele. Vergleichende Untersuchungen in unterschiedlichen Patientengruppen beweisen, dass mit Rosuvastatin mehr Patienten als mit jedem anderen Statin die individuellen LDL-C-Zielwerte erreichen. Von Crestor[®] profitieren in besonderem Maße Patienten, welche aufgrund anderer bestehender Risikofaktoren eine hohe Wahrscheinlichkeit für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse haben („Hochrisikopatienten“). Hervorzuheben sind hier Patienten, welche neben einer Fettstoffwechselstörung zusätzlich an einer bekannten Koronarerkrankung, zerebrovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus leiden.

Im breitangelegten **DISCOVERY** (Direct Statin COmparision of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapY)-Programm mit 6 743 Patienten mit Hypercholesterinämie zeigte Rosuvastatin 10 mg als Startdosis eine deutliche Überlegenheit in der Absenkung des LDL-C und Gesamtcholesterins (TC) als die Startdosis von Atorvastatin, Simvastatin oder Pravastatin. Darüber hinaus erreichten mit 10 mg Rosuvastatin signifikant ($p < 0,001$, beide Vergleiche) mehr Patienten die europäischen LDL-C- (66 % vs. 49 %) und TC-Zielwerte (61 % vs. 48 %) als mit 10 mg Atorvastatin.

In der **PULSAR** (Prospective study to evaluate the Utility of Low dose of Statins Atorvastatin and Rosuvastatin)-Studie wurden 996 Patienten mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung, Atherosklerose oder einem KHK-äquivalenten Risiko entweder auf 10 mg Rosuvastatin oder auf 20 mg Atorvastatin randomisiert. Das LDL-C wurde bei Patienten, welche mit Rosuvastatin behandelt wurden, signifikant stärker gesenkt (-44,6 % vs. -42,7 %), das HDL-C signifikant stärker angehoben (6,4 % vs. 3,1 %) und auch signifikant mehr Patienten haben den LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl erreicht. Mit Rosuvastatin erreichten die Patienten ebenfalls eine signifikante Verbesserung der LDL-C/HDL-C Rate und anderer Lipidparameter, inklusive der ApoB/ApoA-I-Rate im Vergleich zu den Patienten, welche mit Atorvastatin behandelt wurden.

Die **SOLAR** (Satisfying Optimal LDL-C ATP III goals with Rosuvastatin)-Studie, in deren Rahmen 1 632 Hochrisikopatienten im hausärztlichen Bereich randomisiert einer Therapie mit Rosuvastatin 10 mg, Atorvastatin 10 mg oder Simvastatin 20 mg zugeteilt wurden, zeigte das gleiche Bild. 65 % der Patienten, welche mit Rosuvastatin behandelt wurden, erreichten nach sechs Wochen Behandlung den LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl, im Vergleich zu 41 % der mit Atorvastatin Behandelten und 39 % der mit Simvastatin Behandelten.

In der **POLARIS** (Prospective Optimazation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigating in high-risk Subjects with hypercholesterolemia)-Studie wurden die Patienten randomisiert zur Therapie mit entweder 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Atorvastatin. Auch hier senkte Rosuvastatin signifikant stärker das LDL-C (56 % vs. 52 %), erhöhte signifikant das HDL-C und das ApoA-I, mit signifikant höherem Anteil der Patienten, welche die LDL-C bzw. non-HDL-C-Zielwerte erreichten im Vergleich zu Patienten, welche die maximale Dosis Atorvastatin erhielten.

In der randomisierten **ECLIPSE** (Evaluation of Compare Lipid-lowering effects of rosuvastatin and atorvastatin In force-titrated subjects: a Prospective Study of Efficacy and tolerability)-Studie wurde die LDL-C-Zielwerterreichung bei 1 036 Hochrisikopatienten unter Rosuvastatin bzw. Atorvastatin untersucht. Da fehlende Auftitrierung häufig als Ursache für das Nichterreichen der Zielwerte genannt wurde, sind die Dosierungen in dieser Studie bis zur Maximaldosis stetig auftitriert worden. Zu allen Zeitpunkten erreichten signifikant mehr Patienten mit Rosuvastatin den LDL-C-Zielwert <100 mg/dl als mit Atorvastatin. Auch das atherogene Lipidprofil konnte mit Rosuvastatin signifikant günstiger beeinflusst werden als mit Atorvastatin.

Prinzipiell gilt: Je höher das individuelle absolute Risiko, um so niedriger der Zielwert für das LDL-C. Alle relevanten Statin-Studien haben „The lower the better“ bestätigt: siehe Meta-Analysen NCEP 2004, März 2009, Delahoy 2009 (LDL-C Senkung um 25 mg/dl senkt das CV-Risiko um 10-20 %).

Einzelne Patienten mit hohem vaskulärem Risiko, insbesondere unter den Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, profitieren von einer früheren und aggressiveren LDL-Senkung <80 mg/dl zusätzlich zu der Senkung auf 100 mg/dl. Mit Statinen früherer Generationen wie Simvastatin können derart niedrige Zielwerte aber bestenfalls, wenn überhaupt mit sehr hohen Dosen erreicht werden.

Bewertung:

Bots et al., Int J Clin Pract 2005 (Dutch-**DISCOVERY**-Studie), ist eine 12-wöchige offene, randomisierte Studie mit 1 215 Hypercholesterinämie Typ IIa oder IIb-Patienten und einem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko >20 % oder einer bekannten KHK oder anderen atherosklerotischen Gefäßkrankheiten. Der LDL-C-Wert musste als Einschlusskriterium >135 mg/dl bzw. >120 mg/dl liegen (unbehandelt oder behandelt mit einem anderen lipidsenkenden Mittel vier Wochen vor Studienbeginn). Die Studie wurde in 152 nieder-

ländischen Arztpraxen durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder Rosuvastatin 10 mg (n=621), Atorvastatin 10 mg (n=189), Simvastatin 20 mg (n=194) oder Pravastatin 40 mg (n=211). 22 % der Rosuvastatin-10 mg-Gruppe, 26 % der Atorvastatin-10 mg-Gruppe, 20 % der Simvastatin-20 mg-Gruppe und 20 % Pravastatin-40 mg-Gruppe haben zuvor lipidsenkende Mittel (Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin oder Fibrate) bekommen.

Den von der *European Atherosclerosis Society* empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichten 75,4 % mit Rosuvastatin 10 mg, 58,7 % mit Atorvastatin 10 mg, 54,1 % mit Simvastatin 20 mg bzw. 45,5% mit Pravastatin 40 mg.

Den Zielwert der europäischen Leitlinie aus 2003 (JTF, *Third Joint European Task Force*; <2,5 mmol/l bzw. <100 mg/dl) erreichten 50,2 % mit Rosuvastatin 10 mg, 24,9 % mit Atorvastatin 10 mg, 26,3 % mit Simvastatin 20 mg bzw. 18,5% mit Pravastatin 40 mg.

Bei den Patienten, die zuvor keine lipidsenkende Therapie erhielten, waren die LDL-C-Reduktionen stärker ausgeprägt als bei den Vorbehandelten: Rosuvastatin 10 mg -45,6 % (n=482) Unbehandelte vs. -22,6 % (n=139) Vorbehandelte; Atorvastatin 10 mg -37,6 % (n=140) Unbehandelte vs. -11,3 % (n=49) Vorbehandelte; Simvastatin 20 mg -37,0 % (n=156) Unbehandelte vs. -12,4 % (n=38) Vorbehandelte und Pravastatin 40 mg -32,9 % (n=169) Unbehandelte vs. -6,9 % (n=42) Vorbehandelte.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Myalgien traten in allen Gruppen auf: 22 Fälle (3,5 %) bei Rosuvastatin 10 mg, 3 Fälle (1,6 %) bei Atorvastatin 10 mg, 3 Fälle (1,5 %) bei Simvastatin 20 mg und 5 Fälle (2,4 %) bei Pravastatin 40 mg. Ein Patient starb nach einem Myokardinfarkt, einer aufgrund einer Lungenblutung (beide Rosuvastatin 10 mg) und ein Patient aufgrund von Kammerflimmern (Pravastatin 40 mg).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Dosisäquivalente Vergleiche lässt das Studiendesign nicht zu. Die Studie wird durch das offene Design und die unterschiedlich großen Gruppen in ihrer Aussagekraft limitiert. Ebenfalls zeigen sich bzgl. der LDL-C-Senkung deutliche Unterschiede zwischen den vorbehandelten und unbehandelten Patienten; bzgl. der Zielwelterreichung wird nicht zwischen vorbehandelten und unbehandelten Patienten unterschieden. Die Studie wurde von AstraZeneca mitfinanziert

sowie die Veröffentlichung durch Autoren von AstraZeneca inhaltlich unterstützt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Fonseca et al., Curr Med Res Opin 2005 (**DISCOVERY-PENTA-Studie**), ist eine 12-wöchige offene, randomisierte Studie mit 1 124 randomisierten Hypercholesterinämie-Patienten (vorbehandelt 31,1 % und unbehandelt 68,9 %); in die *Intention-to-treat*-Analyse gingen 1 075 Patienten mit ein. 39,6 % der Patienten hatten eine koronare Erkrankung, 18,6 % Diabetes. Die Studie wurde in 87 Zentren in Brasilien, Kolumbien, Mexiko, Portugal und Venezuela durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder Rosuvastatin 10 mg (n=561) oder Atorvastatin 10 mg (n=563), jeweils einmal täglich eingenommen. Die nicht-vorbehandelten Patienten erhielten die Studienmedikation nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase.

71,2 % in der Rosuvastatin-Gruppe vs. 61,4 % in der Atorvastatin-Gruppe erreichten den ATP III-LDL-C-Zielwert, bzw. 73,5 % vs. 59,2 % den Zielwert der europäischen Leitlinie aus 1998 bzw. 58,9 % vs. 44,6 % den Zielwert der europäischen Leitlinie aus 2003.

In der nicht-vorbehandelten Gruppe reduzierte sich der LDL-C-Wert um 40,9 % vs. 34,8 % und in der vorbehandelten Gruppe um 35,3 % vs. 27,5 % (Rosuvastatin 10 mg vs. Atorvastatin 10 mg).

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. In der Rosuvastatin-Gruppe traten sieben Fälle (1,2 %) von Myalgie auf, in der Atorvastatin-Gruppe acht Fälle (1,4 %).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Dosisäquivalente Vergleiche lässt das Studiendesign nicht zu. Die Studie wird durch das offene Design in ihrer Aussagekraft limitiert. Die Studie wurde von AstraZeneca mitfinanziert sowie die Veröffentlichung durch Autoren von AstraZeneca inhaltlich unterstützt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Strandberg et al., Clin Ther 2004 (**DISCOVERY**-Studie), ist eine 12-wöchige offene, randomisierte Studie mit 1 024 Hypercholesterinämie-Patienten (vorbehandelt 12,8 % und unbehandelt 87,2 % in der Rosuvastatin-Gruppe, vorbehandelt 14,2 % und unbehandelt 85,8 % in der Atorvastatin-Gruppe) mit einem LDL-C-Wert >135 mg/dl bei den Nicht-vorbehandelten und >120 mg/dl bei den Vorbehandelten. Weiteres Einschlusskriterium war ein kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko >20 % in asymptomatischen Typ 2 Diabetikern, eine bekannte KHK oder andere atherosklerotische Gefäßkrankheiten. In die *Intention-to-treat*-Analyse gingen 911 Patienten mit ein. Die Studie wurde in 210 Praxen und Zentren in Finnland, Island und Irland durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder Rosuvastatin 10 mg (n=627) oder Atorvastatin 10 mg (n=284), jeweils einmal täglich eingenommen. Die nicht-vorbehandelten Patienten erhielten die Studienmedikation nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase. 83,4 % der Rosuvastatin-Gruppe erreichten den JTF 1998-Zielwert vs. 68,3 % mit Atorvastatin. LDL-C wurde um 46,9 % mit Rosuvastatin und um 38,1 % mit Atorvastatin reduziert.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. In der Rosuvastatin-Gruppe traten 18 Fälle (2,6 %) von Myalgie auf, in der Atorvastatin-Gruppe 4 Fälle (1,2 %). Es trat eine Myopathie bei einem 66-jährigen Patienten mit multipler Antihypertensivaeinnahme in der Rosuvastatin-Gruppe auf (CK >10-fach des Normalwertes).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Dosisäquivalente Vergleiche lässt das Studiendesign nicht zu. Die Studie wird durch das offene Design in ihrer Aussagekraft limitiert. Die Studie wurde von AstraZeneca mitfinanziert. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Zhu et al., Curr Med Res Opin 2007 (**DISCOVERY**-Asia-Studie), ist eine 12-wöchige offene, randomisierte Studie mit 1 482 Hypercholesterinämie-Patienten mit einem LDL-C-Wert >135 mg/dl bei den Nicht-vorbehandelten und >120 mg/dl bei den Vorbehandelten (Vorbehandelte in Rosuvastatin-Gruppe 33,0 %, in Atorvastatin-Gruppe 32,6 %). Weiteres Einschlusskriterium war ein kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko >20 %, Typ 2 Diabetiker, eine bekannte KHK oder eine Atherosklerose. Die Studie wurde in 70 Zentren in China (40,7 % der Teilnehmer), Hongkong, Korea, Malaysia, Taiwan und Thailand durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder Rosuvastatin 10 mg (n=995) oder Atorvastatin 10 mg (n=487), jeweils einmal täglich eingenommen. Die nicht-vorbehandelten Patienten er-

hielten die Studienmedikation nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase. In die *Intention-to-treat*-Analyse gingen 1 422 Patienten (Rosuvastatin 10 mg n=950, Atorvastatin 10 mg n=472) mit ein, 1 390 Patienten haben die Studie beendet (Rosuvastatin 10 mg n=930, Atorvastatin 10 mg n=460).

79,5 % der Rosuvastatin-Gruppe erreichten den JTF 1998-Zielwert vs. 69,4 % mit Atorvastatin. 65,8 % der Rosuvastatin-Gruppe erreichten den JTF 2003-Zielwert vs. 49,5 % mit Atorvastatin.

LDL-C wurde um 47,5 % mit Rosuvastatin und um 40,2 % mit Atorvastatin bei den zuvor Unbehandelten reduziert. Bei den zuvor Behandelten wurde LDL-C um 33,9 % mit Rosuvastatin und um 24,0 % mit Atorvastatin reduziert.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. In der Rosuvastatin-Gruppe traten acht Fälle (0,8 %) von Myalgie auf, in der Atorvastatin-Gruppe vier Fälle (0,8 %). Zwei Patienten (0,2 %) der Rosuvastatin-Gruppe (plötzlicher Herztod bzw. akuter Hirninfarkt mit Blutvergiftung) und zwei Patienten (0,4 %) der Atorvastatin-Gruppe verstarben (hypertensive Herzerkrankung und multiples Organversagen).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Dosisäquivalente Vergleiche lässt das Studiendesign nicht zu. Die Studie wird durch das offene Design in ihrer Aussagekraft limitiert. Die Studie wurde von AstraZeneca mitfinanziert. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Middleton et al., Curr Med Res Opin 2006 (**DISCOVERY**-Studie), ist eine Meta-Analyse von fünf Studien (UK, Triple Country, Niederlande, PENTA und Alpha), die an dem DISCOVERY-Programm teilgenommen haben (insgesamt schließt das Programm neun Studien mit ein). Die Studien wurden in Lateinamerika, Europa, Russland und im Nahen Osten durchgeführt, insgesamt waren ~900 Studienzentren beteiligt. Randomisiert wurden 6 743 Patienten mit einer Typ IIa oder IIb Hypercholesterinämie, in die *Intention-to-treat*-Analyse wurden 6 356 Patienten eingeschlossen. Der LDL-C-Wert für das Einschlusskriterium lag uneinheitlich bei 120 mg/dl und 135 mg/dl oder ≥ 105 mg/dl, ≥ 135 mg/dl und ≥ 165 mg/dl. Die der Meta-Analyse zugrunde liegenden Studien hatten ein

offenes Design und liefen über zwölf Wochen. Alle Studien vergleichen Rosuvastatin 10 mg (n=3 416) mit Atorvastatin 10 mg (n=2 198). Zusätzlich hat die britische Studie den Vergleich mit Simvastatin 20 mg und die niederländische Studie zusätzlich den Vergleich mit Simvastatin 20 mg (n=538, für beide Studien zusammen) und Pravastatin 40 mg (n=204). Darüber hinaus hat eine Studie nicht das 10-Jahres-Risiko für eine kardio-vaskuläre Erkrankung sowie das >20%-ige Risiko einer bekannten KHK oder anderen atherosklerotischen Gefäßkrankheit erfasst. In vier Studien gab es eine gemischte Population aus mit lipidsenkenden Mitteln Vorbehandelten und Unbehandelten (Anteil 13-40 % Vorbehandelte).

Den Zielwert der europäischen Leitlinie aus 2003 (<100 mg/dl) erreichten mit Rosuvastatin 10 mg 66 % (n=3 398) vs. 49 % (n=2 192) mit Atorvastatin 10 mg. Verglichen mit Simvastatin 20 mg (48 %) erreichten unter Rosuvastatin 10 mg 72 % den Zielwert.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Es traten keine Fälle von Rhabdomyolyse oder klinischer Myopathie auf (nicht-klinische Myopathien hingegen in einer Studie).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Dosisäquivalente Vergleiche lässt das Studiendesign nicht zu. Die Meta-Analyse wird durch das offene Design und die unterschiedlich großen Gruppen, verschiedene LDL-C-Werte als Einschlusskriterium und die unterschiedliche Population in ihrer Aussagekraft limitiert. Darüber hinaus ist AstraZeneca durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Clearfield et al., Trials 2006 (**PULSAR**-Studie), vergleichen die Wirksamkeit und Sicherheit von Rosuvastatin 10 mg und Atorvastatin 20 mg bei Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK. Primärer Endpunkt war die relative Reduktion des LDL-C nach sechs Wochen.

Das Ergebnis der LDL-C-Senkung ist für beide Wirkstoffe vergleichbar (Rosuvastatin - 44,6 %, Atorvastatin -42,7 %). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren vergleichbar, Myalgien als Statin-typische unerwünschte Wirkung traten in der

Rosuvastatin-Gruppe häufiger auf als in der Atorvastatin-Gruppe (Rosuvastatin 10 mg 24 Fälle entsprechend 4,8 %, Atorvastatin 20 mg 13 Fälle entsprechend 2,6 %).

Die Studiendauer war zu kurz, um Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu erhalten. Aus den Studienergebnissen ergibt sich kein Beleg für eine therapeutische Überlegenheit von Rosuvastatin gegenüber anderen Gruppenmitgliedern.

Insull et al., Mayo Clinic Proceedings 2007 (**SOLAR**-Studie), untersuchen in einer offenen Studie die Effekte von Rosuvastatin 10 mg, Simvastatin 20 mg und Atorvastatin 10 mg (jeweils täglich) bei KHK-Hochrisikopatienten über einen Zeitraum von zwölf Wochen; die Anfangsdosierungen wurden bei Patienten, die den Zielwert von 100 mg/dl LDL-C nach sechs Wochen nicht erreichten jeweils verdoppelt. Nach zwölf Wochen erreichten 76 % der Rosuvastatin-Patienten den Zielwert (<100 mg/dl LDL-C) verglichen mit 58 % der Atorvastatin-Patienten und 53 % der Simvastatin-Patienten.

Die Aussagefähigkeit der Studie ist insofern eingeschränkt, als Rosuvastatin im Vergleich zu Simvastatin und Atorvastatin nicht dosisäquivalent eingesetzt wurde. Die zugelassene, übliche Anfangsdosierung für Simvastatin in der Indikation kardiovaskuläre Prävention ist 20 bis 40 mg pro Tag mit Dosissteigerung bis 80 mg, falls erforderlich. Für Atorvastatin ist die Anfangsdosierung 10 mg mit Steigerungen bis 80 mg, für Rosuvastatin ist die Anfangsdosierung 5 bis 10 mg mit Dosissteigerung bis 40 mg (Indikation Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Prävention nicht zugelassen).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Das Niveau und Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist vergleichbar, auch hier ist die Aussagefähigkeit der Studie aufgrund der kurzen Studiendauer begrenzt. Eine therapeutische Überlegenheit von Rosuvastatin lässt sich aus der Studie nicht ableiten.

Leiter et al., Atherosclerosis 2007 (**POLARIS**-Studie), ist eine 26-wöchige randomisierte, doppelblinde, Studie mit 871 Hochrisikopatienten mit einer Hypercholesterinämie und einem LDL-C-Wert von ≥ 160 mg/dl bis < 250 mg/dl. Weiteres Einschlusskriterium war ein kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko > 20 %, eine bekannte KHK oder Atherosklerose. In die *Intention-to-treat*-Analyse gingen 860 Patienten mit ein. Die Studie wurde zwischen April

2003 und September 2004 in 145 Zentren in den USA, Kanada und Europa durchgeführt. Die Patienten bekamen nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase entweder Rosuvastatin 20 mg (n=432) oder Atorvastatin 40 mg (n=439) für zwei Wochen, jeweils einmal täglich eingenommen. Anschließend erhielten die Patienten Rosuvastatin 40 mg oder Atorvastatin 80 mg für weitere sechs Wochen. Primärer Endpunkt war die relative Reduktion des LDL-C nach acht Wochen. Patienten, die einen LDL-C-Wert <50 mg/dl erreichten halbierten die Statindosis, für Patienten (4,9 % vs. 4,6 % mit Rosuvastatin vs. Atorvastatin), die keinen LDL-C-Wert <100 mg/dl erreichten konnten zusätzliche lipidsenkende Therapien (Ausnahme Statine und Fibrate) verschrieben werden (3,2 % vs. 5,9 % mit Rosuvastatin vs. Atorvastatin) oder sie blieben bei der Statindosis für weitere 18 Wochen.

80 % der Rosuvastatin-Gruppe erreichten nach acht Wochen den ATP III-LDL-C-Zielwert vs. 72 % mit Atorvastatin. 36 % der Rosuvastatin-Gruppe erreichten einen LDL-C-Wert <70 mg/dl vs. 18 % mit Atorvastatin. Den JTF 2003-LDL-C-Wert erreichten nach acht Wochen 79 % vs. 69 % (Rosuvastatin vs. Atorvastatin).

LDL-C war nach acht Wochen um 56 % mit Rosuvastatin und um 52 % mit Atorvastatin reduziert. Nach 26 Wochen betrug die Reduktion 57 % vs. 53 % (Rosuvastatin vs. Atorvastatin).

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. In der Rosuvastatin-Gruppe traten 22 Fälle (5,1 %) von Myalgie auf, in der Atorvastatin-Gruppe 26 Fälle (5,9 %). Ein Patient in der Rosuvastatin-Gruppe verstarb an einem Myokardinfarkt.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Faegemann et al., *Cardiology* 2008, berichten über eine offene Vergleichsstudie von Rosuvastatin und Atorvastatin über 24 Wochen (**ECLIPSE**-Studie). Eingeschlossen waren Patienten mit Hypercholesterinämie (LDL-C 160 bis 250 mg/dl) und einer KHK-Anamnese bzw. einem hohen KHK-Risiko (10-Jahres-Risiko über 20 %). Primärer Endpunkt war der

Anteil der Patienten, die ein Ziel-LDL-C-Wert von unter 100 mg/dl erreichten. Die Dosierungen von Atorvastatin reichten von 10 bis max. 80 mg täglich, von Rosuvastatin 10 bis max. 40 mg täglich, allerdings wurden die beiden Wirkstoffe in den ersten 18 Wochen im Verhältnis 1:1 dosiert (Startdosis 10 mg für beide Wirkstoffe), nur in den letzten sechs Wochen (Woche 18 bis 24) wurde die Dosis von Rosuvastatin von 40 mg beibehalten und die Dosis von Atorvastatin von 40 auf 80 mg erhöht. Es zeigt sich eine dosisabhängige Steigerung der Anteile der Patienten, die die definierten Zielwerte von LDL-C erreichten. Da die Dosierung in den beiden Gruppen in den ersten 18 Wochen nicht dosisäquivalent war, sind die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar. Auch Atorvastatin zeigt bei Dosissteigerung einen stetigen Anstieg der Patienten, die den Zielwert von 100 mg/dl erreichen.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht, die kurze Studiendauer war dafür auch nicht aussagefähig. Die relativen Reduktionen des LDL-C-Werts zum Abschluss der Studie lagen in vergleichbarer Größenordnung (Rosuvastatin -57,3 %, Atorvastatin -52,2 %).

Eine therapeutische Überlegenheit, insbesondere hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, kann aus der Studie nicht geschlossen werden. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Brown et al., American Heart Journal 2002, vergleichen Rosuvastatin mit Simvastatin und Pravastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie doppelblind über 52 Wochen. Die Anfangsdosierungen waren Rosuvastatin 5 mg, Rosuvastatin 10 mg, Pravastatin 20 mg und Simvastatin 20 mg.

Nach zwölf Wochen waren die relativen LDL-C-Reduktionen 39,1 % (Rosuvastatin 5 mg), 47,4 % (Rosuvastatin 10 mg), 26,5 % (Pravastatin 20 mg) und 34,6 % (Simvastatin 20 mg). Nach Woche zwölf wurden die Patienten bei Nichterreichen des Ziels auf Maximaldosierungen von Rosuvastatin 80 mg (in Deutschland nicht zugelassen), Pravastatin 40 mg und Simvastatin 80 mg titriert. Nach 52 Wochen lagen die relativen LDL-C-Reduktionen dann bei der Rosuvastatin-5/80 mg-Gruppe bei 41,6 %, bei der Rosuvastatin-10/80 mg-Gruppe bei 48 %, bei der Pravastatin-20/40 mg-Gruppe bei 31,6 % und bei der Simvastatin-20/80 mg-Gruppe bei 37,9 %. Die Studie zeigt die deutlich dosisabhängige Cholesterinreduktion der Statine. Bei annähernd äquivalenten Dosierungen werden vergleichbare Cholesterin-Reduktionen erzielt.

Patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie nicht untersucht. Eine therapeutische Überlegenheit von Rosuvastatin ergibt sich aus der Studie nicht.

Milionis et al., Curr Med Res Opin 2006 (**ATOROS**-Studie), ist eine 24-wöchige, offene, randomisierte Studie, welche in Griechenland durchgeführt wurde. Einschlusskriterien waren ein Gesamtcholesterinwert von >240 mg/dl und ein Triglyceridwert von <350 mg/dl. Die Patienten erhielten nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase Rosuvastatin 10 mg (n=60) oder Atorvastatin 20 mg (n=60). Eine gesunde Probandengruppe (n=60) wurde ebenfalls mit eingeschlossen (ohne Placebogabe). Nach sechs Wochen wurde die Dosis der Studienmedikation bei den Patienten, die den LDL-C-Zielwert von <130 mg/dl nicht erreicht haben in jeder Gruppe für 18 Wochen um 10 mg erhöht.

75 % der Rosuvastatin-Gruppe 10 mg vs. 71,7 % der Atorvastatin-Gruppe 20 mg haben den LDL-C-Zielwert von <130 mg/dl nach sechs Wochen erreicht. Nach 18 Wochen haben vier Patienten (6,7 %) in der Rosuvastatin-Gruppe und fünf Patienten (8,3 %) in der Atorvastatin-Gruppe den LDL-C-Wert nicht erreicht.

Der LDL-C-Wert nahm nach sechs Wochen um 43,9 % (Rosuvastatin 10 mg) vs. 41,6 % (Atorvastatin 20 mg) ab.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Drei Patienten (5,0 %) der Rosuvastatin-Gruppe (2 Patienten 10 mg, 1 Patient 20 mg) und drei Patienten der Atorvastatin-Gruppe (1 Patient 20 mg, 2 Patienten 40 mg) wiesen eine Myalgie auf.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Die Studie wird durch das offene Design in ihrer Aussagekraft limitiert. Wie von den Autoren selbst angeführt, waren beide Studienmedikationen gleichwertig effektiv, um den LDL-C-Zielwert von <130 mg/dl zu erreichen. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Schuster et al., Am Heart J 2004 (**MERCURY I**-Studie), ist eine 16-wöchige offene, randomisierte Studie, welche in 224 Zentren in Europa, Kanada und Australien durch-

geführt wurde. Einschlusskriterien für die 3 140 Patienten waren KHK (25,5 %), Atherosklerose (55,4 %), Typ 2 Diabetes (27,2 %) oder ein kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko >20 %. Darüber hinaus betrug der LDL-C-Wert >115 mg/dl und der Triglyceridwert <400 mg/dl. In der *Intention-to-treat*-Analyse wurden 3 056 Patienten für die erste Phase und 2 967 Patienten für die zweite Phase berücksichtigt. Die Patienten erhielten nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase Rosuvastatin 10 mg (n=538), Atorvastatin 10 oder 20 mg (n=529 bzw. n=925), Simvastatin 20 mg (n=543) oder Pravastatin 40 mg (n=521). Nach acht Wochen behielten die Patienten entweder ihre Dosierung bei oder wechselten von Atorvastatin 10 mg, Simvastatin 20 mg oder Pravastatin 40 mg zu Rosuvastatin 10 mg (n=806). Die Patienten der Atorvastatin-Gruppe 20 mg wechselten ggf. zu Rosuvastatin 10 oder 20 mg (n=293 bzw. n=305).

Nach acht Wochen erreichten 88 % mit Rosuvastatin den JTF 1998 LDL-C-Zielwert (<116 mg/dl) vs. 76 % mit Atorvastatin 10 mg vs. 84 % mit Atorvastatin 20 mg vs. 69% mit Simvastatin 20 mg und vs. 62 % mit Pravastatin 40 mg. 86 % der Patienten, die von Atorvastatin 10 mg zu Rosuvastatin 10 mg wechselten, erreichten vs. 80 % der Atorvastatin-Gruppe 10 mg, vs. 72 % der Simvastatin-Gruppe 20 mg und vs. 66 % der Pravastatin-Gruppe 40 mg den JTF 1998 LDL-C-Zielwert nach 16 Wochen. Bei der Gruppe, die ursprünglich Rosuvastatin erhielten, blieb die Zielwerterreichung bei 88 %. In der Gruppe, die von Atorvastatin 20 mg zu Rosuvastatin 10 mg wechselten, erreichten 86 % den Zielwert. Vergleicht man die dosisäquivalenten Gruppen (Rosuvastatin 10 mg mit Atorvastatin 20 mg) erreichen gleich viele Patienten den Zielwert (86 %).

Nach acht Wochen erreichten 80 % mit Rosuvastatin den ATP III-LDL-C-Zielwert vs. 63 % mit Atorvastatin 10 mg vs. 74 % mit Atorvastatin 20 mg vs. 54% mit Simvastatin 20 mg und vs. 45 % mit Pravastatin 40 mg. 79 % der Patienten, die von Atorvastatin 10 mg zu Rosuvastatin 10 mg wechselten, erreichten vs. 69 % der Atorvastatin-Gruppe 10 mg, vs. 60 % der Simvastatin-Gruppe 20 mg und vs. 50 % der Pravastatin-Gruppe 40 mg den ATP III-LDL-C-Zielwert nach 16 Wochen. Bei der Gruppe, die ursprünglich Rosuvastatin erhielt, änderte sich die Zielwerterreichung auf 79 %. In der Gruppe, die von Atorvastatin 20 mg zu Rosuvastatin 10 mg wechselten, erreichten 78 % den Zielwert. Vergleicht man die dosisäquivalenten Gruppen (Rosuvastatin 10 mg mit Atorvastatin 20 mg) erreichen 79 % vs. 78 % den Zielwert.

Nach acht Wochen war der LDL-C-Wert um 47,0 % in der Rosuvastatin-Gruppe vs. 37,2 % (Atorvastatin 10 mg), vs. 43,7 % (Atorvastatin 20 mg), vs. 35,4 % (Simvastatin 20 mg) und vs. 31,0 % (Pravastatin 40 mg) reduziert. Nach 16 Wochen reduzierte sich der

LDL-C-Wert in der ursprünglichen Rosuvastatin-Gruppe um 47,5 % vs. 44,0 % in der Atorvastatin-Gruppe 20 mg; d. h., dosisäquivalent sind die Reduktionen vergleichbar.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Acht Patienten starben aufgrund von: kardiovaskulären Ereignissen (4 Patienten), malignen Tumoren (2 Fälle), Pneumonie und subduralem Hämatom (je 1 Patient). Myalgien traten bei 1,9 % der Patienten in Phase 1 und bei 0,9 % der Patienten in Phase 2 auf. Es wurde bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht zwischen den Gruppen differenziert.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Stender et al., Diabetes Obes Metab 2005 (**MERCURY I**-Studie), ist eine Post-hoc-Analyse der von Schuster et al. beschriebenen Studie (Am Heart J 2004, **MERCURY I**-Studie, s. o.), die nur die erste Acht-Wochen-Phase mit einbezieht. Hier ist der Fokus auf das metabolische Syndrom (MS) gerichtet. Von den 3 140 randomisierten Patienten traf für 43 % das von den Autoren definierte Kriterium des MS zu.

Der Prozentsatz der Patienten, die nach acht Wochen den JTF 1998 LDL-C-Zielwert erreichten, unterschied sich nicht zwischen den nach MS unterschiedenen Gruppen (58-88 % mit MS vs. 65-88 % ohne MS).

Auch der Prozentsatz der Patienten, die nach acht Wochen den ATP III-LDL-C-Zielwert erreichten, unterschied sich nicht zwischen den nach MS unterschiedenen Gruppen (34-77 % mit MS vs. 54-82 % ohne MS).

Bei der LDL-C-Senkung konnte ebenfalls kein Unterschied bzgl. der Gruppierung MS/nicht MS festgestellt werden.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung der Studien an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Kritharides et al., European Heart Journal Supplement 2004, beschreiben das Erreichen von den europäischen LDL-C-Zielwerten v. a. anhand der MERCURY I und der STELLAR-Studie. Die Veröffentlichung liefert über die bereits von Schuster et al. (Am Heart J 2004) und Jones et al. (Am J Cardiol 2003) beschriebenen Studienergebnisse keine Erkenntnisse, die eine Auswirkung auf die Aktualisierung der Festbetragsgruppe haben, insbesondere, da keine patientenrelevante Endpunkte untersucht wurden.

Ballantyne et al., Am Heart J 2006 (**MERCURY II-Studie**), ist eine 16-wöchige offene, randomisierte Studie, welche in 152 Zentren in USA, Kanada, Argentinien, Brasilien und Mexiko durchgeführt wurde. Einschlusskriterien für die 1 993 Hochrisiko-Patienten waren KHK, Atherosklerose, Typ 2 Diabetes oder ein kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko >20 %. Darüber hinaus betrug der LDL-C-Wert >130 mg/dl bis <250 mg/dl und der Triglyceridwert <400 mg/dl. Die Patienten erhielten nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase Rosuvastatin 20 mg (n=392), Atorvastatin 10 oder 20 mg (n=403 bzw. n=395), Simvastatin 20 oder 40 mg (n=402 bzw. n=401) für acht Wochen. In den anschließenden acht Wochen blieben die Patienten bei ihrer Dosierung oder wechselten zu einer niedrigeren oder mg-äquivalenten Dosis von Rosuvastatin.

Nach 16 Wochen haben 66 % der Patienten, die zu Rosuvastatin 10 mg gewechselt haben vs. 42 % der Atorvastatin-Gruppe 10 mg den LDL-C-Zielwert erreicht. Bei einem Wechsel von der Simvastatin-Gruppe 20 mg zu Rosuvastatin 10 mg erreichten 73 % vs. 32 % den LDL-C-Zielwert. Bei einem Wechsel von Atorvastatin 20 mg zu Rosuvastatin 20 mg erreichten 79 % vs. 64 % den LDL-C-Zielwert. Bei einem Wechsel von der Simvastatin-Gruppe 40 mg zu Rosuvastatin 20 mg erreichten 84 % vs. 56 % den LDL-C-Zielwert. Vergleicht man die dosisäquivalenten Werte, so erreichten 66 % vs. 64 % den LDL-C-Zielwert (Rosuvastatin 10 mg vs. Atorvastatin 20 mg).

Nach 16 Wochen reduzierte sich der LDL-C-Wert um 51,6 % in der ursprünglichen Rosuvastatin-Gruppe 20 mg. In den dosisäquivalenten Gruppen reduzierte sich der LDL-C-Wert um 46,6 % vs. 43,4 % (Rosuvastatin 10 mg vs. Atorvastatin 20 mg).

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Es gibt keine Angaben zu Myalgien. Zwei Patienten der Rosuvastatin-Gruppe 20 mg starben (Lungenembolie bzw. Herzstillstand).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Ballantyne et al., Am J Cardiol 2003, beschreiben mittels explorativer Datenanalyse Daten von fünf Studien, in denen der Einfluss von Rosuvastatin 10 mg nach einer 6-wöchigen Diät-Vorphase auf das Lipidprofil von Hypercholesterinämie-Patienten mit einem LDL-C-Wert von ≥ 160 mg/dl bis < 250 mg/dl sowie einem Triglyceridwert < 400 mg/dl untersucht wurden. Kriterium war das Erreichen des ATP III-LDL-C-Wertes unter dem Aspekt des metabolischen Syndroms (MS). 580 Patienten beendeten die 12-wöchige Behandlung mit Rosuvastatin 10 mg, 194 (33 %) Patienten erfüllten das von den Autoren definierte Kriterium des MS.

Der LDL-C-Wert nahm in der MS-Gruppe um 47 % ab, in der Nicht-MS-Gruppe um 48 %. Eine Kontrollgruppe mit einem anderen Statin wurde nicht in die Studie mit einbezogen.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Stalenhoef et al., Eur Heart J 2005 (**COMET**-Studie), ist eine randomisierte, 12-wöchige, doppelblinde Studie mit 401 Patienten, die ein metabolisches Syndrom nach Autorenkriterien aufweisen, einen LDL-C-Wert von ≥ 130 mg/dl sowie ein kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko von > 10 % haben. Die Studie wurde an 68 Zentren in Belgien, Finnland, Niederlanden, Norwegen, Slowakei, Großbritannien und USA durchgeführt. Die Patienten erhielten nach einer vier-wöchigen Diät-Vorphase Rosuvastatin 10 mg (n=165), Atorvastatin 10 mg (n=157) oder Placebo (n=79) für sechs Wochen. Im Anschluss erhielt die Rosuvastatin- und Placebogruppe Rosuvastatin 20 mg, die Atorvastatin-Gruppe 10 mg dann Atorvastatin 20 mg für weitere sechs Wochen. In der *Intention-to-treat*-Analyse wurden 397 Patienten berücksichtigt.

Nach sechs Wochen war LDL-C um 42,7 % (Rosuvastatin 10 mg) vs. 36,6 % (Atorvastatin 10 mg) vs. 0,3 % (Placebo) reduziert. Nach zwölf Wochen wurden die Gruppen zu-

sammengefasst und LDL-C war um 48,9 % (Rosuvastatin) vs. 42,5 % (Atorvastatin) reduziert. Eine Unterscheidung zwischen den Dosierungen wird nicht aufgeführt.

Nach sechs Wochen erreichten 79 % mit Rosuvastatin vs. 71 % mit Atorvastatin (3 % mit Placebo) den JTF LDL-C-Zielwert von 1998. Nach zwölf Wochen (zusammengefasste Gruppen, keine Dosisunterscheidung) waren es entsprechend 90 % vs. 83 %. Fast identische Prozentzahlen konnten den JTF LDL-C-Zielwert von 2003 erreichen.

Den ATP III-LDL-C-Zielwert erreichten nach sechs Wochen 83 % mit Rosuvastatin vs. 72 % mit Atorvastatin (10 % mit Placebo). Nach zwölf Wochen (zusammengefasste Gruppen, keine Dosisunterscheidung) waren es entsprechend 91 % vs. 79 %.

Die Arten und Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Ein Patient der Atorvastatin-Gruppe wies einen CK-Wert >10-fach über Normal auf, ohne Muskelsymptome. Ein Patient der Rosuvastatin-Gruppe hatte einen CK-Wert >10-fach über Normal und eine damit verbundene Myalgie. Myalgien traten bei sieben Patienten der Rosuvastatin-Gruppe und bei drei Patienten der Atorvastatin-Gruppe auf. Zwei Patienten der Atorvastatin-Gruppe verstarben (kardiovaskuläre Ereignisse).

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Dosisäquivalente Vergleiche lässt das Studiendesign nicht zu. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Argument (7): Reservemedikament

Die Behandlung mit Rosuvastatin ist eine Therapiemöglichkeit für Patienten, die ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, da die Behandlung mit 80 mg Simvastatin trotz nur geringer additiver LDL-C-Senkung im Vergleich zu 40 mg Simvastatin häufiger zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führt.

Bewertung:

Eine Strategie der „Erstlinienbehandlung mit Simvastatin“ und der „Reservebehandlung“ mit anderen Statinen oder Wirkstoffen, wie hier vom Stellungnehmer vorgeschlagen, wird von der Nationalen Versorgungsleitlinie nicht empfohlen. Insbesondere im direkten Ver-

gleich mit Simvastatin liegen für Rosuvastatin keine entsprechenden patientenrelevanten Endpunktstudien vor. Die Zulassungsbehörde schränkt dagegen die 40-mg-Dosierung von Rosuvastatin „wegen der erhöhten Melderate von Nebenwirkungen“ deutlich ein (nur unter regelmäßigen Kontrollen unter Überwachung durch einen Spezialisten besonders bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie).

Argument (8): Ezetimib

Lediglich eine einzige Strategie zu Senkung des LDL-C könnte im Widerspruch zum Prinzip „Je niedriger, um so besser“ stehen, nämlich die Behandlung mit Ezetimib. Wenn auch eine abschließende Beurteilung dieses Wirkstoffs aufgrund der begrenzten Datenlage nicht möglich ist, so scheint jedoch die durch dieses Medikament bewirkte Verminderung des LDL-C nicht in den erwarteten Effekt auf klinische Endpunkte zu zeigen. Ezetimib ist der erste am Markt verfügbare Hemmstoff der Cholesterinresorption. In der Kombination mit Statinen bewirkt Ezetimib eine weitere Senkung des LDL-C um 10 bis 20 %.

*An der doppelblinden, randomisierten **ENHANCE** (Effect of the Combination of Ezetimibe and High-Dose Simvastatin versus Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia)-Studie nahmen 720 Patienten mit einer Hypercholesterinämie teil; sie erhielten zwei Jahre lang pro Tag entweder 80 mg Simvastatin alleine oder 80 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimib. Das LDL-C vor Behandlung war 319 mg/dl in der Gruppe mit Simvastatin und Ezetimib und 318 mg/dl in der Gruppe mit Simvastatin. Die Kombinationstherapie senkte das LDL-C in zwei Jahren um 58 %, Simvastatin alleine um 41 % ($p < 0,01$). Die Inzidenzraten unerwünschter Wirkungen wie Erhöhungen der Transaminasen oder der Creatin-Kinase waren in beiden Gruppen ähnlich. Der primäre Endpunkt der Studie, die mittlere Veränderung der Intima zu Media Dicke der Karotiden, unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Ausgehend von einem mittleren Ausgangswert von 0,695 mm nahm die Intima zu Media Dicke der Karotiden in der Gruppe mit Simvastatin alleine im Durchschnitt um 0,0058 mm, in der Gruppe mit Ezetimib um 0,0111 mm zu. Damit schnitt die Kombinationsbehandlung in der Tendenz sogar schlechter ab als Simvastatin alleine; der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,29$).*

*Auch die kürzlich bekannt gewordenen Ergebnisse der **SEAS** (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)-Studie lassen keinen nennenswerten Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Ezetimib erkennen. In dieser Studie wurde der Effekt einer Kombination von 40 mg Simvastatin und 10 mg Ezetimib im Vergleich zu Placebo bei 1 873 Patienten mit milder bis moderater, asymptomatischer Aortenstenose untersucht. Die Cholesterinsenkung hatte keinerlei Effekt auf die Progression der Aortenstenose und senkte die Inzidenz der atherosklerosebedingter Ereignisse um 22 %. Die Senkung des LDL-C gegenüber der Placebogruppe betrug 61 % oder absolut 76 mg/dl. Bei einem solchen Unterschied wäre eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 40 % und mehr zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse von SEAS hätten damit vermutlich durch die Gabe von 40 mg Simvastatin alleine erzielt werden können. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist, dass Ezetimib den Stoffwechsel grundsätzlich anders beeinflusst als Statine. Statine senken die kleinen, dichten und besonders atherogenen LDL. Die Absenkung des LDL-C durch Ezetimib dagegen reflektiert eine Wirkung auf große, wenig atherogene LDL.*

Bewertung:

Ezetimib gehört nicht zur Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2, in die der Wirkstoff Rosuvastatin eingruppiert werden soll. Der Vergleich mit Ezetimib bzw. mit den spezifischen Effekten von Ezetimib ist daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Argument (9): Sicherheit und Verträglichkeit

Die gegenüber vergleichbaren Substanzen gesteigerte Wirkung wird bei ähnlicher oder gar besserer Sicherheit und Verträglichkeit in der Langzeitbehandlung erzielt.

Bewertung:

Die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Rosuvastatin ist in den Zulassungsunterlagen nicht unterschiedlich im Vergleich zur bestbelegten Substanz Simvastatin. Insbesondere die Statin-typischen unerwünschten Wirkungen wie Myalgie (Rosuvastatin: häufig; Simvastatin: selten), Myopathie, Rhabdomyolyse (Rosuvastatin: selten; Simvastatin: selten) sind vergleichbar.

Maximal zugelassene Dosierung von Rosuvastatin ist 40 mg pro Tag, allerdings mit der Einschränkung auf Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie sowie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie), die das angestrebte Therapieziel mit 20 mg Rosuvastatin täglich nicht erreichen und bei denen routinemäßige Kontrollen durchgeführt werden; eine Überwachung der Patienten durch einen Spezialisten wird zu Beginn der 40-mg-Dosierung von der Zulassungsbehörde empfohlen. Zum Vergleich sind die maximal zugelassenen Dosierungen von Simvastatin 80 mg pro Tag, ebenfalls nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen; und von Atorvastatin 80 mg.

Eine Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Rosuvastatin in den zugelassenen Dosierungen im Vergleich zu den anderen Festbetragsgruppenmitgliedern ist in den Zulassungsunterlagen und in der zur Stellungnahme eingereichten Literatur nicht belegt. Die Häufigkeit der wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Statinen ist bei Rosuvastatin vergleichbar mit dem Wirkstoff Simvastatin bzw. den weiteren Wirkstoffen der Festbetragsgruppe.

Argument (10): Kardiovaskuläre Ereignisse „Normale LDL-C-Werte“

Es erfolgte ein erstmaliger und einziger Nachweis der Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse bei Personen mit „normalem“ (<130 mg/dl) LDL-C und erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP; ≥ 2 mg/l). Es erfolgte ein erstmaliger und einziger Nachweis der Verminderung venöser, thromboembolischer Ereignisse durch ein Statin. Es erfolgte ein erstmaliger und einziger Nachweis einer signifikanten Absenkung der Gesamtmortalität in einer Studie mit Personen ohne klinisch manifeste vaskuläre Erkrankung.

*In der **JUPITER** (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)-Studie, einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Endpunktstudie, wurde mit 20 mg Rosuvastatin eine der bislang größten relativen Verminderungen des Koronarrisikos bei Personen mit „normalem“ (<130 mg/dl) LDL-C und erhöhtem C-reaktivem Protein (≥ 2 mg/l) gegenüber Placebo mit einem Statin beobachtet. Es nahmen 17 802 Personen ohne klinisch manifeste Gefäßkrankung und ohne Diabetes mellitus teil. Der Großteil der Patienten hatte zumindest einen anderen Risikofaktor (Bluthochdruck, niedriges HDL-C, positive Familienanamnese*

für koronare Herzkrankheit, Rauchen). Die Studienteilnehmer erhielten entweder 20 mg Rosuvastatin oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall, arterieller Revaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder Tod aufgrund irgendeines kardiovaskulären Ereignisses. Die Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin senkte das LDL-C im Median um 50 % ($p < 0,001$), sodass das LDL-C im Median bei 55 mg/dl lag. In der Population ohne klinisch manifeste vaskuläre Erkrankung gelang erstmalig mit Rosuvastatin eine signifikante Absenkung der Gesamtmortalität. Darüber hinaus konnte nur unter Behandlung mit Rosuvastatin die Verminderung venöser, thromboembolischer Ereignisse nachgewiesen werden.

Aufgrund der Überlegenheit von Rosuvastatin wurde die Studie vorzeitig beendet. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 1,9 Jahren verminderte Rosuvastatin die Inzidenzrate des primären Endpunktes um 44 % gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Die Inzidenzrate kardiovaskulärer Todesfälle war in der Rosuvastatin-Gruppe 47 % geringer ($p < 0,001$). Darüber hinaus wurden das Risiko eines Herzinfarktes um mehr als die Hälfte (54 %; $p < 0,001$), das Risiko eines Schlaganfalles um fast die Hälfte (48 %; $p = 0,002$) und die Gesamtmortalität um 20 % reduziert ($p = 0,02$). Die Studie zeigt, dass es mit einem Statin möglich ist, sogar die Gesamtmortalität in der „Primärprävention“ auf dem Hintergrund eines vergleichsweise geringen globalen kardiovaskulären Risikos abzusenken. Der Beweis, dass ein Statin diesen überaus „patientenrelevanten“ Endpunkt in der „Primärprävention“ signifikant beeinflusst, ist bislang für kein anderes Statin erbracht worden und als therapeutischer Fortschritt zu betrachten.

Wie bereits in anderen Studien wurde in der JUPITER-Studie Rosuvastatin 20 mg gut vertragen. Es gab keinerlei Unterschiede in den schwerwiegenden Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen: Die Zahl unerwünschter Wirkungen von Rosuvastatin entsprach der von Placebo. Es gab einen geringen Anstieg bei vom Arzt festgestellter Diabetes, der jedoch konsistent mit anderen groß angelegten, placebokontrollierten Statin-Studien war.

Ein bedeutsamer weiterer Befund und therapeutischer Fortschritt ist, dass in der JUPITER Studie Rosuvastatin die Inzidenzrate venöser Thrombosen und Embolien (vordefinierter sekundärer Endpunkt) um 43 % signifikant abgesenkte. Dieser Effekt war unabhängig von dessen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse.

Bewertung:

Ridker et al., N Engl J Med 2008 (**JUPITER-Studie**), untersuchen die Effekte von Rosuvastatin 20 mg vs. Placebo bei asymptomatischen Probanden mit normalen Blutlipidwerten, aber mit laborchemischen Anzeichen einer Entzündung (erhöhtes CRP). Die Studienpopulation entspricht damit weder den zugelassenen Anwendungsgebieten von Rosuvastatin in Deutschland, noch der Zulassung eines anderen Gruppenmitglieds der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2. Damit sind die Ergebnisse der Studie für die vorliegende Fragestellung nicht aussagefähig.

In der Rosuvastatin-Gruppe stieg die Diabetesinzidenz auf 3,0 % vs. 2,4 % in der Placebogruppe. Ein direkter Vergleich von Rosuvastatin mit anderen Gruppenmitgliedern der Festbetragsgruppe findet nicht statt.

Die von Ridker et al. untersuchte Studienpopulation entspricht dem Ansatz einer Primärprävention der koronaren Herzerkrankung (KHK) bei gesunden Menschen ohne Hypercholesterinämie. Während für andere Gruppenmitglieder (z. B. Simvastatin) Studien mit patientenrelevanten Endpunkten für die Sekundär- und Tertiärprävention der KHK vorliegen, und diese Wirkstoffe auch für dieses Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen sind, liegen entsprechende Studien sowie die Zulassung für Rosuvastatin nicht vor.

AstraZeneca ist durch inhaltliche Unterstützung und Mitfinanzierung an der Studie beteiligt. Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der JUPITER-Studie keine Änderung der beabsichtigten Eingruppierung von Rosuvastatin.

Es wird darüber hinaus als Nebenbefund der JUPITER-Studie mit dem Nachweis der Verminderung venöser, thromboembolischer Ereignisse durch ein Statin argumentiert. Dieses ist jedoch keine zugelassene Indikation für Statine und daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Glynn et al., N Engl J Med 2009 (**JUPITER-Studie**), ist eine Studie mit 17 802 Probanden (keine kardiovaskulären Ereignisse in der Vergangenheit) mit einem LDL-C-Wert <130 mg/dl, einem Triglyceridwert <500 mg/dl und einem CRP-Wert ≥ 2 mg/L. Die Probanden erhielten Rosuvastatin 20 mg vs. Placebo. Dieser Teil der von AstraZeneca mit-

finanzierten JUPITER-Studie ist ausgelegt, um das Auftreten von Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen zu erkennen. Diese sind keine zugelassenen Indikationen, und die Studienpopulation entspricht keiner für Rosuvastatin zugelassenen Indikation; daher sind die Ergebnisse der Veröffentlichung für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Weitere Erkenntnisse ergeben sich aus der Veröffentlichung nicht.

Glynn et al., Clinical Chemistry 2009 (**JUPITER**-Studie), gehen in ihrer Veröffentlichung auf die Bedeutung des CRPs im Zusammenhang einer Statintherapie als Teil der JUPITER-Studie ein. Hierbei werden die Ergebnisse nicht bzgl. der verschiedenen Statine unterschieden, sodass sich keine Bedeutung für die Aktualisierung der Festbetragsgruppe ergibt. Nahezu jede Form der Gewebeschädigung, Infektionen, Entzündungen oder auch Stress führt zu einer Erhöhung des CRP-Spiegels. Darüber hinaus ist bisher nicht bekannt, ob CRP als kausaler Risikofaktor oder als Marker anzusehen ist.

Schuster und Fox, Expert Opin Pharmacother 2004 (**GALAXY**-Programm), beschreiben das Vorhaben der Initiative, welches die kardiovaskuläre Risikoreduktion mit einer Rosuvastatin-Behandlung untersucht. Das Programm umfasst 17 Studien, die in drei Bereiche unterteilt werden können:

1. Lipidprofil- und Entzündungsparameter-Studien

STELLAR

MERCURY I und II

DISCOVERY

ECLIPSE

ORBITAL

COMETS

LUNAR

POLARIS

PULSAR

EXPLORER

2. Atherosklerose-Studien

ASTEROID
METEOR
ORION

3. Studien, die eine Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität erfassen

AURORA
CORONA
JUPITER

Die unter Punkt 3 aufgeführten Studien (alle Rosuvastatin gegen Placebo) wurden bereits näher beschrieben, es zeigte sich kein Ergebnis, dass eine Auswirkung auf die Aktualisierung der Festbetragsgruppe hat. AstraZeneca ist durch inhaltliche Unterstützung und Mitfinanzierung an den Veröffentlichungen beteiligt.

Schuster, Expert Rev Cardiovasc Ther 2007 (**GALAXY**-Programm), beschreibt mittels Aktualisierung das GALAXY-Programm, welches mittlerweile 22 Studien einschließt. Es sind neue Studien zur Untersuchung des Lipidprofils und der Entzündungsparameter sowie Studien zur Atherosklerose hinzugekommen, jedoch keine Studien, die eine Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität erfassen. Letztere wurden bereits näher beschrieben, es zeigte sich kein Ergebnis, dass eine Auswirkung auf die Aktualisierung der Festbetragsgruppe hat. AstraZeneca ist durch inhaltliche Mitarbeit und Mitfinanzierung an den Veröffentlichungen beteiligt.

Law et al., BMJ 2003, beschreiben in einem Review den Zusammenhang zwischen einer Statin-vermittelten LDL-C-Senkung und dem Auftreten von ischämischen kardialen Ereignissen sowie von Schlaganfällen. Es wurden drei Meta-Analysen von 162 Kurzzeitstudien von sechs Statinen (gegen Placebo) bzgl. LDL-C-Senkung, 58 Studien bzgl. Cholesterinsenkung im Zusammenhang mit dem Auftreten von ischämischen kardialen Ereignissen und Schlaganfällen und 9 Kohortenstudien in die Bewertung mit einbezogen.

Die Autoren beschreiben eine durchschnittliche LDL-C-Senkung um 70 mg/dl, was das Risiko des Auftretens von ischämischen kardialen Ereignissen um 60 % bzw. Schlaganfällen um 17 % reduziert. Es wird kein Aussage getroffen, dass ein bestimmtes Statin hierbei besonders effektiv ist.

Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Argument (11): Kardiovaskuläre Ereignisse „Herzinsuffizienz“

In der **CORONA** (COnTrolled ROsuvastatin MultiNAtional Study in Heart Failure)-Studie wurde der Effekt von 10 mg Rosuvastatin täglich im Vergleich zu Placebo auf die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz untersucht. Es handelt sich um die erste Studie mit einem Statin in dieser Indikation; frühere Studien mit Statinen schlossen Patienten mit Herzinsuffizienz häufig aus. CORONA ist eine placebo-kontrollierte Studie, in der 5 011 Patienten mit chronischer, symptomatischer, systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) ischämischer Genese (Alter >60 Jahre) randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache, Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, koronare Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, perkutane Intervention bzw. koronarer Bypass, Krankenhausaufnahme aufgrund Angina pectoris, Reanimation), Tod mit kardiovaskulärer Ursache oder die Verschlechterung der Herzinsuffizienz. 10 mg Rosuvastatin senkten das LDL-C von im Mittel 137 mg/dl auf 76 mg/dl, also um 45 %, ab. Nach 33 Monaten (Median) hatten 692 der 2 514 Rosuvastatin- und 732 der 2 497 Placebo-patienten ($p=0,120$) den kombinierten primären Endpunkt erreicht, somit gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Inzidenzraten koronarer Ereignisse oder kardiovaskulärer Todesfälle unterschieden sich nicht signifikant. Hingegen traten bei Patienten, die Rosuvastatin erhielten im Vergleich zu Placebo weniger Krankenhauseinweisungen auf, sei es aufgrund beliebiger Ursachen ($p=0,007$), aufgrund kardiovaskulärer Ursachen ($p<0,001$) oder aufgrund einer sich verschlimmernden Herzinsuffizienz ($p=0,01$).

Die Einnahme von Rosuvastatin wurde gut vertragen, das Sicherheitsprofil war dem des Placebos ähnlich. Die Häufigkeit und Art von Nebenwirkungen waren in allen Behandlungsgruppen der Studie ähnlich. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es keine

Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen. Studienabbrüche – auch aufgrund von Nebenwirkungen – waren bei den Placebopatienten häufiger.

Bewertung:

Kjekshus et al., N Engl J Med 2007 (**CORONA**-Studie), untersuchen in einer randomisierten verblindeten Studie die Wirkung von Rosuvastatin 10 mg im Vergleich mit Placebo an Patienten über 60 Jahren mit Herzinsuffizienz über eine Studiendauer von 32 Monaten. Über 5 000 Patienten wurden randomisiert. Primärer kombinierter Endpunkt war Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, nichttödliche Myokardinfarkte und nichttödliche Schlaganfälle. Sekundärer Endpunkt war Tod jeder Ursache. Das Studienergebnis der CORONA-Studie ist, dass Rosuvastatin weder in der LDL-C-Senkung, noch im primären oder im sekundären Endpunkt gegenüber Placebo überlegen war.

Die Studie untersucht patientenrelevante Endpunkte, ein Unterschied zwischen Rosuvastatin und Placebo konnte nicht nachgewiesen werden. AstraZeneca ist durch inhaltliche Unterstützung und Mitfinanzierung an der Studie beteiligt. Auswirkungen auf die beabsichtigte Ergänzung der Festbetragsgruppe ergeben sich nicht.

Delahoy et al., Clin Ther 2009, beschreiben in einer aktualisierten Meta-Analyse (Ausweitung der *Cholesterol Trialists' Collaboration*, CTTC) den Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-C durch Statine und der Reduktion bzgl. des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen. 25 Studien wurden in die Auswertung mit einbezogen. Die CORONA-Studie wurde nicht in die primäre Analyse mit einbezogen, da die Studienpopulation, im Vergleich zu den anderen Studien, eine Herzinsuffizienz hatte.

Es wird ein positiver Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-C durch Statine und der Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt.

Es wird keine Aussage getroffen, dass ein bestimmtes Statin hierbei besonders effektiv ist. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Tavazzi et al., Lancet 2008 (**GISSI-HF-Studie**), ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie in 326 kardiologischen und 31 internistischen Zentren in Italien. Eingeschlossen wurden 4 574 Herzinsuffizienzpatienten (NYHA II-IV). Studienmedikation war 10 mg Rosuvastatin oder Placebo, die Nachuntersuchung lief 3,9 Jahre im Mittel. Primäre Endpunkte waren Zeit bis zum Tod oder Aufnahme in ein Krankenhaus aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen.

1 305 (57 %) der Rosuvastatin-Gruppe vs. 1 283 (56 %) der Placebogruppe verstarben aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen oder mussten deswegen im Krankenhaus aufgenommen werden. 657 (28,8 %) der Rosuvastatin-Gruppe vs. 644 (28,1 %) der Placebogruppe verstarben aufgrund von anderen Gründen. Rosuvastatin hatte keinen Einfluss auf klinische Ergebnisse bei Herzinsuffizienzpatienten.

AstraZeneca ist durch Mitfinanzierung an der Studie beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Argument (12):

Eine gepoolte Analyse von Daten aus fünf randomisierten klinischen Studien, welche den Einsatz von Rosuvastatin 10 mg untersuchten, wurden stratifiziert für Alter \geq 65 Jahre, Geschlecht, Postmenopause, Hypertonie, Atherosklerose, Typ 2 Diabetes und Übergewicht. Es zeigte sich eine konsistente Wirksamkeit im Bezug auf das LDL-C, das HDL-C, das non-HDL-C und TC über alle Subgruppen.

Bewertung:

Blasetto et al., Am J Cardiol 2003, berichten von einer gepoolten Analyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien, um Effekte von Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin auf die Blutlipidwerte nach zwölf Wochen Behandlung zu vergleichen. Die Ergebnisse zeigen bei annähernd dosisäquivalenten Dosierungen vergleichbare Effekte bei der relativen Reduktion von LDL-C und anderen Blutlipidwerten (Rosuvastatin 5 mg 40,6 % LDL-C-Reduktion, Simvastatin 20 mg 35,7 %, Atorvastatin

10 mg 36,4 %). Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird nicht ausgewertet.

Der Erstautor der Publikation ist Mitarbeiter von AstraZeneca, patientenrelevante Endpunkte werden nicht untersucht. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenergänzung ergeben sich nicht.

Argument (13): Atherosklerose

Mit der **ASTEROID** (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden)-Studie wurde mittels intravaskulärem Ultraschall der Einfluss von Rosuvastatin auf das koronare Atheromvolumen untersucht. In dieser Studie wurden 507 Patienten mit einer bekannten koronaren Herzerkrankung, bei denen eine Koronarangiografie geplant war, 24 Monate lang mit 40 mg Rosuvastatin behandelt. Primäre Endpunkte der Studie waren Änderungen des Plaquevolumens in einem 10 mm langen Segment des Gefäßes mit den schwersten atherosklerotischen Läsionen bei der Erstuntersuchung im Vergleich zur Erstuntersuchung. Nach zwei Jahren Therapie gab es für 349 Patienten auswertbare serielle Gefäßdarstellungen. Rosuvastatin bewirkte eine Verminderung des anteiligen Atheromvolumens im Zielabschnitt im Median um absolut 0,79 % ($p < 0,001$, erster primärer Endpunkt), eine Verminderung des Atheromvolumens im Zielabschnitt um relativ 9,1 % ($p < 0,001$, zweiter primärer Endpunkt) und Verminderung des „normalisierten“ Atheromvolumens relativ und im Median um 6,8 % ($p < 0,001$, vordefinierter sekundärer Endpunkt). Das LDL-C wurde um 53 % von 130 mg/dl auf 61 mg/dl abgesenkt, eine der niedrigsten Konzentrationen, die unter Statintherapie je erreicht wurde, das HDL-C stieg um rund 15 % an.

Es erfolgte ein erstmaliger und einziger Nachweis einer Regression der Atherosklerose durch Behandlung mit einem Statin.

In der **REVERSAL**-Studie wurden die Effekte von 40 mg täglich Pravastatin und 80 mg täglich Atorvastatin auf Komposition und Volumen atheromatöser Plaques über einen Zeitraum von 18 Monaten verglichen. An der Studie nahmen insgesamt 502 Patienten mit einem durchschnittlichen LDL-C vor Behandlung von 150 mg/dl und nachgewiesener koronarer Herzkrankheit teil. In der Atorvastatin-Gruppe wurde das LDL-Cholesterin auf

79 mg/dl (Abnahme um 46 %) und in der Pravastatin-Gruppe auf 110 mg/dl (Abnahme um 25 %) abgesenkt. Während in der Gruppe mit Pravastatin noch ein geringes, aber signifikantes Fortschreiten der Atherosklerose beobachtet wurde, bewirkte Atorvastatin einen Stillstand des Plaquewachstums.

Interpretiert man die beiden Studien **REVERSAL** und **ASTEROID** gemeinsam, so ergibt sich folgendes Bild: Die Absenkung des LDL-C auf Werte um 100 mg/dl (Pravastatin) ist nicht ausreichend, um das Fortschreiten einer vorbestehenden Atherosklerose zu hemmen, eine Absenkung auf Konzentrationen um 80 mg/dl (Atorvastatin) bewirkt einen Stillstand, eine Absenkung auf Konzentrationen um 60 mg/dl bewirkt die lange Zeit für unmöglich gehaltene Regression (Rosuvastatin).

In der **METEOR** (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin 40 mg)-Studie wurden 984 Patienten im mittleren Alter von 57 Jahren, mit Alter als einzigem kardiovaskulärem Risikofaktor oder einem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko von weniger als 10 % und einem für das Risikoprofil nicht erhöhten LDL-C randomisiert entweder zu einer Therapie mit 40 mg Rosuvastatin oder Placebo (Randomverhältnis 5:2). Als Endpunktuntersuchung wurde die maximale Änderungsrate der Intima zu Media Dicke an zwölf Punkten der Karotiden, A. carotis communis, Bulbus caroticus, Punkten der A. carotis interna und mittlere Änderungsrate der Intima zu Media Dicke an der A. carotis communis. Regression der Intima zu Media Dicke wurde nur für die Rosuvastatin-Gruppe bestimmt.

Wenngleich diese Studie weder eine Indikation für die routinemäßige Suche nach Veränderungen der Intima zu Media Dicke bei asymptomatischen Personen mit niedrigem globalem Risiko noch eine Statintherapie in dieser Gruppe rechtfertigt, so demonstriert sie in Ergänzung zu **ASTEROID** doch eindrucksvoll und konsistent das Vermögen von Rosuvastatin, das Voranschreiten pathophysiologisch relevanter Veränderungen der Gefäßwand anzuhalten.

Bewertung:

Nissen et al., JAMA 2006 (**ASTEROID**-Studie), untersuchen die Effekte von Rosuvastatin 40 mg auf das Atherom-Plaques-Volumen, gemessen mit intravaskulärem Ultraschall

(IVUS). Studienpopulation sind Patienten mit KHK ohne Statin-Vortherapie. Eine Vergleichsgruppe mit einem anderen Statin wird nicht geführt.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der 24-monatigen Beobachtungszeit werden von den Autoren als „vergleichbar mit Studienergebnissen anderer Statine bei maximaler Dosierung“ bezeichnet. Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht.

Die Studie ermöglicht keine Aussagen zur therapeutischen Verbesserung von Rosuvastatin im Vergleich mit den anderen Gruppenmitgliedern. Insbesondere Statintypische unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten in dieser Studie in gleicher Größenordnung auf wie bei anderen Statinen.

Crouse et al., JAMA 2007 (**METEOR**-Studie), untersuchen den Effekt von Rosuvastatin auf die Progression der Intima-Media-Dicke bei Patienten mit einem niedrigen KHK-Risiko (10-Jahres-Framingham-Risiko-Faktor unter 10 %). In der doppelblinden Studie werden Rosuvastatin 40 mg und Placebo verglichen. Die hier untersuchte Dosierung von 40 mg Rosuvastatin ist mit einer deutlich erhöhten Rate an unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen belegt und ist in Deutschland ausdrücklich nur für Patienten mit einem hohen KHK-Risiko besonders bei familiärer Hypercholesterinämie zugelassen. Das Ergebnis der Studie zeigt eine Verringerung der Intima-Media-Dicken-Progression über die Studiendauer von zwei Jahren. Eine Regression der Erkrankung wird nicht erreicht.

Patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie nicht erfasst. Ein direkter Vergleich mit einem anderen Statin findet nicht statt. Eine Aussage zur therapeutischen Verbesserung von Rosuvastatin gegenüber anderen Festbetragsgruppenmitgliedern lässt sich daher nicht treffen.

Marais et al., Atherosclerosis 2008, beschreiben eine 30-wöchige, offene Studie mit 44 Patienten, die eine homozygote, familiäre Hypercholesterinämie haben. Es wurden nach einer vier-wöchigen Diät-Vorphase 20, 40 und 80 mg Rosuvastatin jeweils für sechs Wochen auftitriert. Nach Woche 18 wurde das Patientenkollektiv (n=38) verblindet und erhielt für weitere sechs Wochen randomisiert 80 mg Rosuvastatin oder 80 mg

Atorvastatin. Nach Woche 24 wurde die Studienmedikation in den beiden Gruppen entsprechend für weitere sechs Wochen getauscht.

Nach Woche 30 konnte zwischen den beiden Gruppen bzgl. der LDL-C-Senkung kein Unterschied gezeigt werden: -19,1 % vs. -18,0 % (Rosuvastatin 80 mg vs. Atorvastatin 80 mg).

In der Rosuvastatin-Gruppe trat u. a. eine Epistaxis und in der Atorvastatin-Gruppe u. a. eine Myalgie auf.

Patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie nicht erfasst. Darüber hinaus ist die Patientenanzahl von 44 zu gering und die Anwendung von Rosuvastatin 80 mg in Deutschland nicht zugelassen. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Aussage zur therapeutischen Verbesserung von Rosuvastatin gegenüber anderen Festbetragsgruppenmitgliedern lässt sich daher nicht treffen.

Argument (14): Diabetes

*An der **AURORA** (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)-Studie nahmen insgesamt 2 776 dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter zwischen 50 und 80 Jahren teil. Die Patienten wurden entweder mit 10 mg täglich Rosuvastatin (n=1 391) oder Placebo (n=1 385) behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als die Kombination von Tod aus kardiovaskulären Ursachen, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte umfassten die Gesamtmortalität und kardiale und zerebrovaskulären Ereignisse.*

Die Ergebnisse der AURORA-Studie sind praktisch deckungsgleich mit denen der Deutschen Diabetes-Dialyse (4D)-Studie, in die insgesamt 1 255 dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als Folge eines Typ 2 Diabetes eingeschlossen wurden. Die Teilnehmer der 4D-Studie erhielten 20 mg täglich Atorvastatin oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die kombinierte Inzidenzrate von Herztod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte umfassten die Gesamt-

mortalität und die Kombination aller kardialen und zerebrovaskulären Ereignisse. Trotz einer Absenkung des LDL-C um 42 % wurde auch in der 4D-Studie die Inzidenzrate des primären Endpunktes nicht signifikant beeinflusst (Risikoratio 0,92, 95 % Konfidenzintervall 0,77-1,10, $p=0,37$). Atorvastatin hatte keine Wirkung auf die Einzelkomponenten des primären Endpunktes oder auf die Gesamtmortalität, verminderte aber geringfügig die kombinierten kardialen Ereignisse (RR 0,82, 95 % Konfidenzintervall 0,68-0,99, $p=0,03$).

In der **CORALL** (Cholesterol-lowering effects Of Rosuvastatin compared with Atorvastatin in patients with type 2 diabetes)-Studie wurde gezeigt, dass Rosuvastatin bei Typ2 Diabetespatienten im Vergleich zum Atorvastatin die ApoB/ApoA-I-Ratio positiv beeinflusst.

In der **ANDROMEDA** (A raNdomized, Double-blind, double-dummy, multicenter, phase IIIb parallel-group study to compare the efficacy and safety of Rosuvastatin (10 mg and 20 mg) and atOrvastatin (10 mg and 20 mg) in patiEnts with type 2 DiAbetes mellitus)-Studie, in der 509 Patienten mit Typ2 Diabetes randomisiert zur Therapie mit Rosuvastatin oder Atorvastatin wurden, senkten 10 mg Rosuvastatin den LDL-C signifikant stärker als 10 mg Atorvastatin (51,3 % vs. 31,9 % nach acht Wochen. Den vordefinierten primären Zielwert der Studie (LDL-C <70 mg/dl + CRP <2 mg/l) erreichten 58 % der Rosuvastatin Patienten im Vergleich zu 37 % der Atorvastatin Patienten. Vergleichbare Ergebnisse wurden für nicht-diabetische Patienten mit Hypercholesterinämie und einer Insulinresistenz bzw. einem metabolischen Syndrom unter Rosuvastatintherapie berichtet.

Signifikant mehr Patienten mit oder ohne metabolischen Syndrom erreichten mit 10 mg Rosuvastatin die LDL-C-Zielwerte <100 mg/dl als mit 10 mg Atorvastatin, 20 mg Simvastatin oder 40 mg Pravastatin. Auch bei diversen Subanalysen zeigte sich die gleiche überlegene Wirksamkeit des Rosuvastatins unabhängig davon, ob Patienten ein metabolisches Syndrom hatten oder nicht.

Bewertung:

Fellström et al., N Engl J Med 2009 (**AURORA**-Studie), untersuchen in einer randomisierten, doppelblinden, prospektiven placebokontrollierten Studie den Effekt von

Rosuvastatin 10 mg auf die kardiovaskuläre Mortalität, nichttödliche Herzinfarkte und nichttödliche Schlaganfälle (kombinierter primärer Endpunkt) bei Patienten, die sich aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz hämodialysepflichtig sind. Insgesamt 2 776 Patienten zwischen 50 und 80 Jahren wurden randomisiert.

Nach einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 3,8 Jahren zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den kombinierten primären Endpunkt. Rosuvastatin hatte gegenüber Placebo ebenfalls keinen Effekt auf die Gesamtmortalität.

Die Studie untersucht patientenrelevante Endpunkte, es zeigt sich kein Effekt von Rosuvastatin im Vergleich mit Placebo. AstraZeneca ist durch inhaltliche Unterstützung und Mitfinanzierung an der Studie beteiligt. Auswirkungen auf die beabsichtigte Ergänzung der Festbetragsgruppe ergeben sich nicht.

Betteridge und Gibson, Diabet Med 2007 (**ANDROMEDA**-Studie), ist eine 16-wöchige randomisierte, doppelblinde Studie mit 509 Diabetes Typ 2-Patienten und einem Triglyceridwert ≤ 532 mg/dl, welche an 45 Zentren in Großbritannien zwischen September 2002 und September 2003 durchgeführt wurde. Nach einer vier-wöchigen Diät-Vorphase erhielten die Patienten randomisiert und doppelblind Rosuvastatin (10 und 20 mg) bzw. Atorvastatin (10 bzw. 20 mg), wobei je mit 10 mg gestartet wurde und nach acht Wochen auf 20 mg auftitriert wurde.

LDL-C war nach acht Wochen um 51,3 % vs. 39,0 % und nach 16 Wochen um 57,4 % vs. 46,0 % reduziert (Rosuvastatin 10/20 mg vs. Atorvastatin 10/20 mg).

Nach acht Wochen erreichten mit Rosuvastatin 94,1 % und mit Atorvastatin 78,8 % den JTF 2003-LDL-C-Zielwert. Nach 16 Wochen waren es entsprechend 95,6 % vs. 87,3 %.

Rosuvastatin führte nach 16 Wochen zu einem Anstieg des HbA_{1c}-Wertes von 6,9 % auf 7,3 % und Atorvastatin von 7,0 % auf 7,3 %. Es traten bei sechs Patienten (2,4 %) der Rosuvastatin-Gruppe und bei zwei Patienten (0,8 %) der Atorvastatin-Gruppe Myalgien auf. Neun Patienten der Rosuvastatin-Gruppe und acht Patienten der Atorvastatin-Gruppe wiesen CK-Werte mit einer klinischen Signifikanz (>30 %) auf.

Dosisäquivalente Vergleiche zwischen den Statinen sind nicht möglich, patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung der Studien an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Betteridge et al., Am J Cardiol 2007 (**ANDROMEDA**-Studie, s. Betteridge und Gibson, Diabet Med 2007), ist eine Veröffentlichung, die auf der o. g. Studie basiert.

In einer Post-hoc-Analyse wurde der Effekt der Statine auf die CRP-Werte untersucht. CRP war sowohl nach 8 als auch nach 16 Wochen in der Rosuvastatin-Gruppe stärker reduziert als in der Atorvastatin-Gruppe, wobei bei höheren CRP-Ausgangswerten eine stärkere prozentuale Abnahme erreicht werden konnte. CRP wurde nach 8 Wochen um 34 % (n=234) vs. 21 % (n=237) und nach 16 Wochen um 40 % (n=222) vs. 34 % (n=225; Rosuvastatin 10/20 mg vs. Atorvastatin 10/20 mg) gesenkt.

Dosisäquivalente Vergleiche zwischen den Statinen sind nicht möglich, patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung der Studie an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Wolffenbuettel et al., Intern Med 2005 (**CORALL**-Studie), ist eine 24-wöchige randomisierte, offene Studie mit 263 Diabetes Typ 2-Patienten (Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin seit mind. drei Monaten), welche an 26 Krankenhäusern in den Niederlanden durchgeführt wurde. Es wurden sowohl mit Statinen vorbehandelte und unbehandelte Patienten eingeschlossen. Einschlusskriterien waren u. a. ein LDL-C- Wert von ≥ 128 mg/dl bei den Vorbehandelten bzw. > 112 mg/dl bis ≤ 193 mg/dl bei den Unbehandelten sowie ein Triglyceridwert von < 394 mg/dl und ein $HbA_{1c} < 10$ %. Nach einer sechs-wöchigen Diät-Vorphase erhielten die Patienten Rosuvastatin (n=131) 10, 20 und 40 mg oder Atorvastatin (n=132) 20, 40 und 80 mg (Steigerung jeweils alle sechs Wochen). Primärer Endpunkt war eine Änderung der Parameter ApoB, ApoB/ApoA1-Ratio. Sekundäre Endpunkte waren Änderungen in anderen Lipidparametern.

LDL-C konnte nach 6, 12 und nach 18 Wochen um 45,9 %, 50,6 % und 53,6 % in der Rosuvastatin-Gruppe und um 41,3 %, 45,6 % und 47,8 % in der Atorvastatin-Gruppe gesenkt werden.

Der LDL-C-Zielwert von <100 mg/dl konnte nach 6, 12 und nach 18 Wochen von 81,5 %, 83,8 % und 91,5 % der Patienten der Rosuvastatin-Gruppe erreicht werden vs. 73,5 %, 78,8 % und 81,1 % der Atorvastatin-Gruppe.

Ein Patient der Rosuvastatin-Gruppe verstarb an einer nekrotisierenden Fasziiitis. Myalgien traten bei 5 % in der Rosuvastatin-Gruppe vs. 11 % in der Atorvastatin-Gruppe auf.

Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca hat die Studie mitfinanziert. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Durrington et al., Diabetes Res Clin Pract 2004, beschreiben in einer 24-wöchigen randomisierten Studie mit 216 Patienten, die Diabetes Typ2 in Kombination mit Hyperlipidämie haben. Einschlusskriterien waren u. a. ein Gesamtcholesterinwert ≥ 200 mg/dl, ein Triglyceridwert ≥ 200 mg/dl bis <800 mg/dl und ein HbA_{1C}-Wert <10 %. Die Studie wurde an 47 Zentren in Nordengland durchgeführt. Die Patienten erhielten nach einer sechs-wöchigen Diät-Vorphase für die ersten sechs Wochen Rosuvastatin 5 mg, Rosuvastatin 10 mg oder Placebo (2 Gruppen). In der anschließenden 18-wöchigen Titrationsphase (wenn LDL-C >50 mg/dl) erhielten die Patienten der einen Placebogruppe Rosuvastatin 10, 20 und 40 mg (jeweils auftitriert im 6-Wochen-Abstand, Gruppe 1), die andere Placebogruppe erhielt 67 mg Fenofibrat (einmal, zweimal und dreimal täglich, im Abstand von je sechs Wochen auftitriert, Gruppe 2), und die Patienten der 5-mg-Rosuvastatin-Gruppe und der 10-mg-Rosuvastatin-Gruppe erhielten zusätzlich Fenofibrat (wie oben auftitriert, Gruppe 3 und 4).

Nach 24 Wochen war der LDL-C-Wert (n=51) um 46,7 % in der Gruppe 1 reduziert vs. einem Anstieg von 0,7 % in Gruppe 2 (n=49). In Gruppe 3 und 4 (n=60 bzw. 53) konnte das LDL-C um 34,1 % bzw. 42,2 % reduziert werden.

Nach 24 Wochen erreichten 86,0 % der Gruppe 1, 4,1 % der Gruppe 2, 75,0 % der Gruppe 3 und 75,5 % der Gruppe 4 den LDL-C-Zielwert <100 mg/dl.

Myalgien traten bei einem Patienten (1,9 %) der Gruppe 1, bei einem Patienten der Gruppe 2 (2,1 %), bei zwei Patienten der Gruppe 3 (3,3 %) und bei einem Patienten der Gruppe 4 (1,8 %) auf. Ein Patient der Gruppe 1 verstarb aufgrund von Komplikationen einer Koronararterien-Bypass-Operation. Ein Patient der Gruppe 3 verstarb an einem Darmverschluss und septischen Schock.

Ein Vergleich mit anderen Statinen findet nicht statt. Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung der Studie an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Lamendola et al., Am J Cardiol 2005, beschreiben eine drei-monatige Studie mit 39 Patienten, die Insulin-resistent sind sowie eine Dyslipidämie haben. Einschlusskriterien waren u. a. ein Gesamtcholesterinwert ≥ 200 mg/dl, ein Triglyceridwert ≥ 200 mg/dl bis < 600 mg/dl. Verglichen wurden Rosuvastatin 40 mg vs. Gemfibrozil 1 200 mg/dl nach einer sechs-wöchigen Diät-Vorphase.

Rosuvastatin senkte LDL-C um 76 mg/dl vs. einem Anstieg von 5 mg/dl mit Gemfibrozil. Weder Rosuvastatin noch Gemfibrozil konnten die Insulin-Sensitivität beeinflussen.

Ein Vergleich mit anderen Statinen findet nicht statt. Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Die Anzahl an Patienten ist mit 39 nicht aussagekräftig. AstraZeneca ist durch Co-Autorenschaft und Mitfinanzierung der Studie an der Veröffentlichung beteiligt. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Argument (15):

Eine therapeutische Verbesserung liegt bei Crestor[®] vor, da für Rosuvastatin ein therapie-relevanter höherer Nutzen als für andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe belegt und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig, aber insbesondere für relevante Patientengruppen den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist (§ 35 Abs. 1b S. 1 SGB V).

Bewertung:

Eine therapeutische Verbesserung konnte anhand der vorgelegten Argumente und Literaturquellen nicht gezeigt werden. Drei Studien (alle Rosuvastatin vs. Placebo) befassen sich mit patientenrelevanten Endpunkten bzgl. kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, jedoch ist das Patientenkollektiv nicht geeignet oder es konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden: AURORA, CORONA und JUPITER.

4.2.3 Sicherstellung notwendiger Therapieoptionen im Rahmen einer wirtschaftlichen Versorgung

Argument (16): Kosten

Sollte es zu einer Eingruppierung kommen, müsste nach gegenwärtigem Stand davon ausgegangen werden, dass eine Preisanpassung von Crestor[®] auf das Festbetragsniveau im deutschen und internationalen Kontext nicht möglich sein würde. Als Folge wäre eine Verordnung von Crestor[®] nur noch für Patienten möglich, welche in der Lage sind, eine erhebliche Zuzahlung zu leisten. Dies würde zur unzureichenden Versorgung, insbesondere von finanziell schlecht gestellten Patienten führen.

Es wird befürchtet, dass durch die Eingruppierung von Rosuvastatin in die bestehende Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer“ ein weiteres Reserve-Medikament für die Cholesterin-senkende Therapie zur Prävention von Herzinfarkt und Sterblichkeit nur noch für privat versicherte Patienten einsetzbar ist. Dies würde für die Subgruppe der Patienten, die mit generischen Statinen die Lipid-Zielwerte nicht erreichen können, eine Verschlechterung der Versorgung bedeuten. Gleichzeitig droht bei Ausweichen auf Inhibitoren der enteralen Cholesterin-Resorption eine Steigerung der Kosten.

Rosuvastatin stellt eine wesentliche Therapieoption dar. Eingesetzt insbesondere bei den Patienten mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung, welche mit verfügbaren Statinen nicht den LDL-C-Zielwert <100 mg/dl erreichen, ist Rosuvastatin absolut kosteneffektiv.

Ein Arzneimittel, das von einer Festbetragsgruppe freigestellt ist, weil es einen therapie-relevanten höheren Nutzen für einen Teil der Patienten des gemeinsamen Anwendungsgebietes hat, ist für diese Anwendungen wirtschaftlich.

Bewertung:

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2, gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Die Festbetragshöhe spielt bei der Bildung einer Festbetragsgruppe bzw. der Eingruppierung von Arzneimitteln in eine bereits bestehende Festbetragsgruppe keine Rolle.

Argument (17): Bilateraler Vertrag

Eine faktisch unzureichende Versorgung der sog. Hochrisiko-Patienten und damit einhergehend das Risiko eines Anstiegs der Ereignisrate ist unbestritten. Um Crestor® für die ca. 200 000 Hochrisikopatienten, die mit einem anderen Statin keine ausreichende Senkung des LDL-C erreichen können, weiterhin verfügbar zu halten und gleichzeitig eine finanzielle Überforderung der Krankenkassen auszuschließen, zeigt der Stellungnehmer AstraZeneca die Möglichkeit mittels einer bilateralen vertraglichen Regelung zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband für eine wirtschaftliche Verordnung von Crestor® für Hochrisiko-Patienten auf.

Der pharmazeutische Unternehmer würde die Erstellung einer Arzneimittelrichtlinie unterstützen, in der die Erstattung von Crestor® ausgeschlossen wird, es sei denn, die Verordnung erfolgt für einen Hochrisikopatienten. Diese Patientengruppe wäre, folgendermaßen näher zu definieren:

Primäre Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) oder generische Statine nicht ausreichend sind und einer bekannten Koronarerkrankung, zerebrovaskulären Erkrankung oder Diabetes mellitus

oder

homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Im Hinblick auf die Relevanz von LDL-C auf die Ereignisrate kann damit eine klare therapeutische Verbesserung durch Crestor® belegt werden. Diese therapeutische Verbesserung ist insbesondere für Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Ereignissen, wenn mit einem anderen Statin keine ausreichende LDL-C Senkung erzielt werden kann, von herausragender Bedeutung, sodass insbesondere unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten lediglich eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit auf diese definierte Risikogruppe zu rechtfertigen ist. Im Verhältnis zum faktisch einem Erstattungs Ausschluss gleichkommenden Festbetrag stellt diese Regelung das Mittel der milderer Wahl dar und ist daher auch unter dem Gesichtspunkt der Verhältnismäßigkeit geboten.

Bewertung:

Wie bereits dargestellt, sind die Eingruppierungsvoraussetzungen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V für den Wirkstoff Rosuvastatin gegeben. Die Auswertung der Stellungnahmen hat ergeben, dass ein Beleg für eine therapeutische Überlegenheit von Rosuvastatin gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe nicht erbracht werden konnte. Die postulierte Überlegenheit von Rosuvastatin für die genannten „Hochrisikopatienten“ konnte ebenfalls nicht belegt werden. Auch ergibt sich aus der Fachinformation zu Crestor® (Stand: März 2009) keine Sonderstellung für die genannten Patientengruppen. Im Gegensatz zu anderen Präparaten wie z. B. Zocor® (Wirkstoff:

Simvastatin) verfügt Crestor[®] über keine Zulassung für die kardiovaskuläre Prävention. Eine Verordnungseinschränkung im Rahmen der Anlage III der AM-RL auf Patientengruppen, wie sie der Stellungnehmer beschrieben hat, lässt sich folglich nicht belegen und ist daher auch nicht erforderlich. Die Eingruppierung in die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer“ stellt die sachgerechte Maßnahme zur Sicherstellung einer angemessenen, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung dar. Hinsichtlich des Abschlusses eines Versorgungsvertrages, wie in der Stellungnahme vorgeschlagen, bleibt festzuhalten, dass eine Vereinbarung nach § 31 Abs. 2a Satz 4 SGB V nicht in den Regelungsbereich des G-BA fällt.

4.2.4 Einwände zur Vergleichsgröße

Argument (18): Jahresverordnungsdaten

Die Eingruppierung von Crestor[®] in die Festbetragsgruppe zum jetzigen Zeitpunkt widerspricht aufgrund mangelnder Jahresverordnungsdaten der laufenden Verfahrenspraxis und wäre damit rechtswidrig und nicht sachgerecht. Eine Festbetragsgruppenbildung ohne die Berücksichtigung von GAmSi-Jahresdaten verletzt somit die Rechte von AstraZeneca aus Art. 3 Abs. 1 GG unter dem Gesichtspunkt der Selbstbindung der Verwaltung. Die Festsetzung einer Vergleichsgröße für Crestor[®] ohne Verwendung der Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V verstößt folglich auch gegen die in den Entscheidungsgrundlagen niedergelegte ständige Verwaltungspraxis des G-BA und die für die Arbeit des G-BA verbindliche Verfahrensordnung. Die Rechtfertigung einer Ausnahme besteht nicht. Nur aufgrund von Jahresdaten lässt sich auf der Grundlage der vom G-BA festgelegten Methodik überhaupt eine der Effektivität des Arzneimittels entsprechende Vergleichsgröße festlegen. Allein aus diesem Grund sieht die Verfahrensordnung die Berücksichtigung von Jahresdaten bei der Vergleichsgruppenbildung vor. Es ist bisher, soweit ersichtlich, nur in einem Fall eine Eingruppierung ohne das Vorliegen von Jahresverordnungsdaten durchgeführt worden. Hierbei handelt es sich um die Eingruppierung gemäß dem Beschluss von 21. Februar 2008 in der Festbetragsgruppe der „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3. Diese Gruppenbildung kann als Präzedenzfall für die Eingruppierung ohne Verordnungsdaten bei Rosuvastatin nicht geltend gemacht werden.

Da aktuell nur Daten bis einschließlich März 2009 vorliegen, können keine stichhaltigen Aussagen über die Präferenz bestimmter Dosierungen getroffen werden. Gerade da

Crestor® in Deutschland erst seit Kurzem auf dem Markt ist, kann bisher nicht abgeschätzt werden, welche Dosis welche Verordnungshäufigkeit aufweisen wird, und welche Dosierung sich als Hauptdosierung in Deutschland etablieren wird. Die Annahme einer Gleichverteilung ist in jedem Falle unrealistisch und entbehrt einer fachlich oder medizinisch gestützten Begründung. Dem Vorgehen, mit welchem im vorgeschlagenen Berechnungsverfahren Verordnungshäufigkeiten unterstellt werden, fehlt eine entsprechende Grundlage und ist wegen seiner dargestellten Relevanz für die Berechnung des Festbetrages sowie aus o. g. Gründen der geltenden Verfahrenspraxis abzulehnen.

Die vorgeschlagenen Vergleichsgrößen auf Basis einer gleichgewichteten Verordnungshäufigkeit sind als nicht sachgerecht abzulehnen. Dem selbst gegebenen Anspruch des G-BA durch die Verordnungshäufigkeit die Relevanz der Wirkstärke im Versorgungsalltag zu berücksichtigen wird diese Vorgehensweise nicht gerecht. Eine Gruppierung ohne Verordnungsdaten ist demnach nicht sachgerecht und damit nicht möglich.

Bewertung:

Die Berechnung der Vergleichsgrößen wird immer mit den aktuell zu Verfügung stehenden Verordnungszahlen nach § 84 Abs. 5 SGB V ausgeführt. Liegen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Verordnungszahlen vor, fließen die Wirkstärken, entsprechend 4. Kapitel Anlage I § 1 Pkt. 1 Abs. 2 VerfO (bis 31.03.2009: Abschnitt C § 1 der Entscheidungsgrundlagen) des G-BA, mit dem Gewichtungswert 1 in die Berechnung der Vergleichsgröße mit ein. Die vorhandenen Wirkstärken werden folglich zu gleichen Verhältnissen gewichtet; diese Vorgehensweise gewährleistet eine Gleichbehandlung sämtlicher im Markt befindlicher Wirkstoffe der Festbetragsgruppe und ist somit nachvollziehbar, transparent und willkürfrei. Der GKV-relevante Arzneimittelmarkt der Festbetragsgruppe wird auf diese Weise vollständig abgebildet, ein Verstoß gegen die VerfO bzw. die ständige Verwaltungspraxis des G-BA besteht somit nicht.

Argument (19):

Eine mögliche Zusammenfassung unterschiedlich wirksamer Statine in einer Festbetragsgruppe zieht eine empfindliche Wettbewerbsverzerrung im Markt der cholesterinsenkenden Therapeutika nach sich, so lange – überdies teurere – Kombinationen von

Simvastatin und Ezetimib dieser Festbetragsgruppe nicht angehören, während dies für Statine ähnlicher Potenz zutreffen soll.

Bewertung:

Die Kriterien der Festbetragsgruppenbildung sind in § 35 SGB V festgelegt. Die Gruppe der „HMG-CoA-Reduktasehemmer“ erfüllt die Voraussetzungen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V, die im 4. Kapitel §§ 16 bis 19 und 21-24 VerO des G-BA konkretisiert werden. Statin-Kombinationen mit Ezetimib erfüllten diese Kriterien nicht, sodass eine Eingruppierung nicht möglich ist. Da Ezetimib bislang der einzige Vertreter einer neuen Klasse von Cholesterinresorptionshemmern ist, ist es nach den gesetzlichen Grundlagen nicht möglich, eine entsprechende Festbetragsgruppe zu bilden.

Mit Entscheidung vom 19.02.2009 hat der G-BA einen Therapiehinweis nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V zu „Ezetimib“ beschlossen hat. Darin wird sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationsbehandlung mit Simvastatin im Sinne einer wirtschaftlichen Versorgungsweise dargestellt, sodass der G-BA auch für Ezetimib eine regulierende Maßnahme zur Sicherstellung einer zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung ergriffen hat.

4.2.5 Sonstige Einwände

Argument (20):

LDL-C ist ein von nationalen und internationalen Fachgesellschaften und Arzneimittelzulassungsbehörden anerkannter Risikofaktor und Surrogatparameter für kardiovaskuläre Endpunkte. Relevante nationale und internationale Leitlinien stimmen darin überein, dass die Absenkung des LDL-C die tragende Säule der Behandlung der Koronaren Herzkrankheit (KHK) ist.

In Meta-Analysen ist der klinische Nutzen der Behandlung mit Statinen proportional zur erzielten Absenkung des LDL-C. Daraus folgt für Rosuvastatin ein beträchtliches Potenzial in der Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere dann, wenn aufgrund des Schweregrades der Erkrankung eine maximale Cholesterin-

senkung erforderlich ist und die Behandlung mit anderen verfügbaren Wirkstoffen nicht die gewünschten Erfolge zeigen.

Aus der loglinearen Beziehung zwischen Gesamtcholesterin oder LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen folgt ein linearer Zusammenhang zwischen der absoluten Absenkung des LDL-C und der bewirkten relativen (das heißt prozentualen) Reduktion des Risikos. Der absolute Benefit einer Cholesterin-Senkung ist aufgrund der loglinearen Beziehung bei höheren LDL-Ausgangswerten größer.

Interventionsstudien mit Statinen zeigen, dass eine Senkung des LDL-C mit einer verminderten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht. Die Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CCT) Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass die Absenkung des LDL-C um ca. 40 mg/dl zu einer Absenkung klinischer Endpunkte wie Gesamtmortalität (um 12 %), Koronarmortalität (um 19 %) und nicht-tödlicher Herzinfarkte (um 23 %) führt. Im Hinblick auf koronar bedingte Todesfälle entspricht die in Interventionsstudien beobachtete Verminderung der Inzidenzrate um rund ein Viertel (bei Absenkung des LDL-C um 40 mg/dl) unter Statintherapie recht genau den Prognosen aus prospektiven Kohortenstudien.

Bewertung:

Rosuvastatin senkt – bei identischem Wirkmechanismus – LDL-C auf mg-Werte bezogen stärker als andere Statine. Die vorliegenden Vergleichsstudien mit anderen Statinen zeigen bei äquipotenter Dosierung vergleichbare Effekte auf die LDL-Cholesterin-Werte. Es lässt sich momentan kein klinischer Vorteil aus der stärkeren Potenz von Rosuvastatin ableiten. Es fehlen für Rosuvastatin randomisierte Langzeitvergleichsstudien, die über eine reine Senkung des LDL-C als Surrogatparameter einen positiven Nutzen in Bezug auf Morbidität und Mortalität belegen. Diese Studien liegen für andere Statine vor.

4.2.6 Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung

Argument (1):

„Wenn Sie auf Seite 6 des Handouts gehen, sehen Sie, welche LDL-Senkung bei den Patienten, die größtenteils schon vorbehandelt waren, noch zusätzlich mit Rosuvastatin

erreicht wurde, und zwar ist eine LDL-Senkung, die auch signifikant war, von 143 mg/dl auf 102 mg/dl erreicht worden. Das ist eine signifikante Senkung.“

„Daneben sehen Sie auch noch den wichtigsten Sicherheitsparameter: CK. Der ist nur minimal gestiegen.“

„Auf der nächsten Seite sehen Sie die LDL-Senkung, die bei einer vergleichbaren Patientengruppe mit der Kombination aus Simvastatin und Ezetimib erzielt werden konnte. Die sieht sehr ähnlich aus; es kam zu einer Senkung von 143 auf 96 mg/dl und zu einer ebenfalls leichten, vergleichbaren CK-Senkung. Zusammenfassend können wir also sagen: Die Effektivität beider Medikamente bezüglich des LDL ist vergleichbar bei ebenfalls vergleichbarer Verträglichkeit. Was nicht vergleichbar ist, ist der Preis der Tagestherapie. Da liegen Sie bei Rosuvastatin bei Tagestherapiekosten von 1,32 €, bei Simvastatin/Ezetimib bei 2,26 €. Das heißt, bei diesem Hochrisikokollektiv, das vorher mit Simvastatin nicht ausreichend eingestellt werden konnte, hat man eine ähnliche Effektivität bezüglich LDL, aber nahezu doppelte Tagestherapiekosten, um das zu erreichen.“

Bewertung:

Die vorgelegte Zwischenauswertung der Registerstudie (Haerer et al. 2009) ist keine prospektive, kontrollierte Studie mit patientenrelevanten klinischen Endpunkten, und es fehlen genauere Angaben über das Patientenkollektiv sowie der eingesetzten Dosierung und Dauer. Daher ist die Studie aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet, um die Fragestellung der Eingruppierung von Rosuvastatin in die Festbetragsgruppe zu beantworten.

Argument (2):

„Da sehen Sie, dass die älteren Patienten, die man sich angeschaut hat, im Durchschnitt 74 Jahre alt waren; es waren 5.600 von der Gesamtzahl 18.000. Sie sehen, dass sie hauptsächlich europäischer Abstammung waren, dass sie zu einem nicht unerheblichen Teil – zu etwa einem Drittel – einen erhöhten Body-Mass-Index hatten und dass zwei Drittel eine Hypertension hatten. Raucher waren auch darunter, und etwa 40 % hatten ein metabolisches Syndrom. Also, das ist eine ältere Population, die mit erheblichen Risikofaktoren belastet ist. Auch hier, auf dem nächsten Dia, sieht man sehr konsistent, dass die

Behandlung mit Rosuvastatin sehr schnell mit einer sehr effektiven LDL-Senkung und auch einer effektiven Senkung von CRP einhergeht.“

„Man hat eine Verbesserung beim primären Endpunkt erzielt, und zwar signifikant, fast um die Hälfte reduziert, also um 44 %. Dieser primäre Endpunkt bestand aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichen Schlaganfallrevaskularisierungsmaßnahmen, instabiler Angina pectoris und kardiovaskulären Todesfällen. Was aber – so denke ich – noch beeindruckender ist, ist, dass auch die Einzelkomponenten dieses Endpunktes signifikant verbessert waren, größtenteils um etwa 50 %. Bei Myokardinfarkten sind es 54 %, bei Schlaganfällen – Sie alle wissen, dass Schlaganfälle in der Versorgungsrealität eigentlich immer mit langen Krankenhausaufenthalten und sehr häufig mit längerfristiger Behinderung einhergehen – 48 %. Dies gilt auch für alle anderen Endpunkte dieses kombinierten Endpunktes. Das war die Gesamtgruppe.“

„Die relative Risikoreduktion lag hier bei 39 %, aber – das werden wir gleich auf dem nächsten Chart sehen – die absolute Risikoreduktion war noch deutlich größer, weil diese Patienten insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben.“

„Ich möchte jetzt nicht auf jeden einzelnen Endpunkt eingehen, aber bis auf die Gesamtmortalität und bis auf tiefe Venenthrombosen waren alle dieser Endpunkte auch bei den älteren Patienten signifikant verbessert. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass gerade bei diesen älteren Patienten eine signifikante Verringerung der Schlaganfallwahrscheinlichkeit um 45 % deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität dieser Patienten hat, die gerade aufgrund eines Schlaganfalls im Alter fast immer oder zu einem sehr hohen Prozentsatz pflegebedürftig werden.“

Bewertung:

Sowohl der auf der Jahrestagung der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft vorgestellte Vortrag zur Subgruppenanalyse der >70-jährigen der JUPITER-Studie (Glynn und Ridker, ohne Datum) als auch der als Kommentar in Vortragsform eingereichte Beitrag (Steg, ohne Datum) liefert keine neuen Erkenntnisse zur therapeutischen Verbesserung von Rosuvastatin. Wie oben erwähnt, entspricht die untersuchte Studienpopulation damit weder den zugelassenen Anwendungsgebieten von Rosuvastatin in Deutschland, noch der Zulassung eines anderen Arzneimittels in der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2, sondern vielmehr dem Ansatz einer

Primärprävention der koronaren Herzerkrankung (KHK) bei gesunden Menschen ohne Hypercholesterinämie.

Argument (3):

„Ich möchte gerne die Argumentation, die wir hier verfolgen, nämlich zu sagen, dass es einen Bedarf für eine Therapie bei Hochrisikopatienten mit einem weiteren Statin neben dem generischen Simvastatin gibt, anhand von Daten, die wir aus acht europäischen Ländern haben, untermauern. Dort sehen Sie Marktanteile der verschiedenen patentgeschützten Statine, die dort neben generischem Simvastatin verordnet werden. Das sind Daten aus Deutschland, Frankreich, Italien, UK, Niederlande, Finnland, Österreich, Dänemark.“

„Sowohl Rosuvastatin als auch Atorvastatin haben in diesen Ländern einen Marktanteil, der zwar unterschiedlich hoch ist, aber zeigt, dass offensichtlich in allen diesen Ländern ein Bedürfnis besteht, neben generischem Simvastatin andere Arzneimittel einzusetzen.“

„Was man dort auch sieht, ist, dass die relativ teure Kombinationstherapie in diesen Märkten kaum eine Rolle spielt. Sie spielt nur in Deutschland eine wesentliche Rolle.“

Bewertung:

Die vorgelegten Verordnungsdaten aus acht europäischen Ländern stellen keine geeignete Bewertungsgrundlage zur Bildung oder Aktualisierung von Festbetragsgruppen dar. Eine Auswirkung auf die Aktualisierung der Festbetragsgruppe ergibt sich daher nicht.

4.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten eine pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit, auch

wegen geringerer Nebenwirkungen, nicht rechtfertigen. Es wurde keine für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von Rosuvastatin im Vergleich zu einem anderen Vertreter der Wirkstoffgruppe nachgewiesen. Gründe für eine Nichteingruppierung in die Festbetragsgruppe liegen nicht vor. Die vorgeschlagene Eingruppierung von Rosuvastatin ist sachgerecht und entspricht den Vorgaben des § 35 SGB V.