

Tragende Gründe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

in Anlage 8 (Lifestyle Arzneimittel) der Arzneimittel-Richtlinie nach § 34 Abs. 1 Satz 7 i. V. m. Satz 9 SGB V

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Stellungnahmeverfahren	3
3.1	Formaler Ablauf der Beratungen	3
3.2	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens	3
3.3	Eingegangene Stellungnahmen	4
3.4	Zeitlicher Beratungsverlauf	4
4.	Auswertung der Stellungnahmen	5
5.	Anhang	46
5.1	Anhörungsberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	46
5.2	Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren	47

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V sind Arzneimittel, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht, von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ausgeschlossen sind nach § 34 Abs.1 Satz 8 SGB V insbesondere Arzneimittel, die überwiegend zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, der Anreizung sowie Steigerung der sexuellen Potenz, zur Raucherentwöhnung, zur Abmagerung oder zur Zügelung des Appetits, zur Regulierung des Körpergewichts oder zur Verbesserung des Haarwuchses dienen. Der Gemeinsame Bundesausschuss regelt Näheres in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie).

Die gesetzlichen Kriterien nach § 34 Abs.1 Satz 7 SGB V zum Ausschluss sog. Lifestyle Arzneimittel werden in Nr. 18.1 und 18.2 der gültigen Arzneimittel-Richtlinie wie folgt konkretisiert:

18.1 Arzneimittel, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht, sind von der Versorgung ausgeschlossen. Dies sind Arzneimittel, deren Einsatz im Wesentlichen durch die private Lebensführung bedingt ist oder die aufgrund ihrer Zweckbestimmung insbesondere

- nicht oder nicht ausschließlich zur Behandlung von Krankheiten dienen,*
- zur individuellen Bedürfnisbefriedigung oder zur Aufwertung des Selbstwertgefühls dienen,*
- zur Behandlung von Befunden angewandt werden, die lediglich Folge natürlicher Alterungsprozesse sind und deren Behandlung medizinisch nicht notwendig ist oder*
- zur Anwendung bei kosmetischen Befunden angewandt werden, deren Behandlung in der Regel medizinisch nicht notwendig ist.*

18.2 Ausgeschlossen sind insbesondere Arzneimittel, die überwiegend zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, der Anreizung sowie Steigerung der sexuellen Potenz, zur Raucherentwöhnung, zur Abmagerung oder zur Zügelung des Appetits, zur Regulierung des Körpergewichts oder zur Verbesserung des Haarwuchses dienen.

Die Anlage 8 der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) führt entsprechende Indikationen, Wirkstoffe und Fertigarzneimittel auf, die Nr. 18 der AMR zugeordnet werden. Die in der Anlage 8 aufgeführten Fertigarzneimittel sind in allen Wirkstärken als sog. Lifestyle Arzneimittel von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen neu im Markt befindlicher Präparate verschafft. Präparate mit dem Wirkstoff „Rimonabant“ sind von der Europäischen Kommission zugelassen für eine Behandlung zusätzlich zu Diät und Bewegung von adipösen oder übergewichtigen Patienten. Aufgrund der Indikation einer Behandlung von adipösen oder übergewichtigen Patienten sind Präparate mit dem Wirkstoff „Rimonabant“ den sog. Lifestyle Arzneimitteln zuzuordnen und ein Stellungnahmeverfahren zur entsprechenden Ergänzung der Anlage 8 der AMR einzuleiten.

Aufgrund der zugelassenen Indikation entsprechen Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Rimonabant“ dem oben aufgeführten Kriterium eines Arzneimittels zur Regulierung des Körpergewichts und ist den sog. Lifestyle Arzneimitteln zuzuordnen. Dementsprechend wird die Anlage 8 der AMR in der Tabelle „Abmagerungsmittel (zentral wirksam)“ um den der Wirkstoff „Rimonabant“ sowie das Fertigarzneimittel „ACOMPLIA“ ergänzt.

3. Stellungnahmeverfahren

3.1 Formaler Ablauf der Beratungen

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen neu im Markt befindlicher Präparate verschafft. In seinen Sitzungen am 6. Juli 2006 und 5. Oktober 2006 hat der Unterausschuss die Ergänzung der Anlage 8 der AMR in der Tabelle „Abmagerungsmittel (zentral wirksam)“ um den Wirkstoff „Rimonabant“ sowie das Fertigarzneimittel „ACOMPLIA“ beraten, welches von der Europäischen Kommission zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung einer Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder übergewichtiger Patienten (BMI > 27 kg/m²), die darüber hinaus einen oder mehrere Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes oder Dyslipidämie aufweisen, zugelassen wurde.

3.2 Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) beschlossen (s. Anhang).

Mit Schreiben vom 24. Juli 2006 wurde den Anhörungsberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V (s. Anhang) bis zum 28. August 2006 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (s. Anhang).

3.3 Eingegangene Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum
VFA	23. August 2006

Nicht stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum
Charité, Campus Buch, Prof. Dr. Jordan, Dr. Bramlage	24. August 2006
Deutsche Adipositas-Gesellschaft	24. August 2006
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. (keine inhaltliche Stellungnahme)	23. August 2006

3.4 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
29. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Juli 2006	Beratung und Konsentierung des Stellungnahmeentwurfs
Sitzung G-BA	18. Juli 2006	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
31. Sitzung UA „Arzneimittel“	05. Okt. 2006	Beratung der Auswertung eingegangener Stellungnahmen und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der AMR
Sitzung G-BA	17. Okt. 2006	Beschluss über die Änderung der AMR in Anlage 8

4. Auswertung der Stellungnahmen

Stellungnahme des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) vom 23.08.2006 zu Rimonabant

Einwand VFA (1):

Die zentralen und peripheren Komponenten des Endocannabinoidsystems weisen bei Übergewicht und Adipositas eine Überaktivität auf mit selbstverstärkendem Feedbackmechanismus.

Stellungnahme GBA:

Es handelt sich um pathophysiologische Überlegungen und nicht um klinische Outcomes.

Zitat 1 ist das Editorial zu der Publikation von Van Gaal et al. zu den Rimonabant-Studien. Es führt auf, dass Gewichtsverlust, egal, wie es erreicht wird, für gewöhnlich Risikofaktoren und Komplikationen von Erkrankungen mindert, jedoch Gewichtsreduktion schwierig zu erreichen sei und dass das Halten des Gewichtsverlustes eine schwierige Aufgabe sei, da Lebensstiländerungen schwierig beizubehalten seien.¹

Auch mit den bereits zugelassenen Arzneimitteln Sibutramin und Orlistat sei es möglich, einen geringfügigen Gewichtsverlust kurzfristig zu erreichen, die mit Verbesserung metabolischer Parameter und kardiovaskulärer Risikofaktoren verbunden sind. Notwendig sei es jedoch, Responder zu identifizieren.

Zitat 2, ebenfalls unter Mitautorenschaft von Pagotto,² ist eine Übersichtsarbeit, die mit der Schlussfolgerung endet, dass das Endocannabinoidsystem scheinbar eine Schlüsselrolle in der Entwicklung und Unterhaltung von Adipositas besitzt.³

Zitat 34 befasst sich mit pathophysiologischer Regelung, insbesondere auf hepatischer Ebene.

Zitat 45 ist eine experimentelle Arbeit am Mäusemodell.

1 Pagotto, U.; Pasquali, R.: Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors, in: Lancet 365 (2005), S. 1363: "Changes in lifestyle are hard to adhere for most patients."

2 Pagotto, U.; Vicennati, V.; Pasquali, R.: The endocannabinoid system and the treatment of obesity, in: Ann. Med. 37 (2005), S. 270-275.

3 Pagotto, U.; Vicennati, V.; Pasquali, R.: The endocannabinoid system and the treatment of obesity, in: Ann. Med. 37 (2005), S. 274: "Overall, the endocannabinoid system seems to play the key role in the development and maintenance of obesity (...)."

4 Osei-Hyiaman, D.; DePetrillo, M.; Pacher, P. et al.: Endocannabinoid activation at hepatic CB₁ receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity, in: J. Clin. Invest. 115 (2005), S. 1298-1305.

5 Liu, Y.L.; Connoley, I.P.; Wilson, C.A. et al.: Effects of the cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep^{ob}/Lep^{ob} mice, in: Int. J. Obes. 29 (2005), S. 183-187.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand VFA (2):

Das Fettgewebe wird als aktives endokrines/parakrines Organ angesehen.

Stellungnahme GBA:

Es handelt sich um eine pathophysiologische Überlegung, nicht um eine klinische Aussage zum hier besprochenen Thema. Sie ist auch unbestritten.

Die beigefügte Arbeit von Trayhurn und Wood⁶ im VFA-Zitat 5 beschreibt diesen pathophysiologischen Hintergrund, ist aber keine klinische Studie.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand VFA (3):

Durch Überaktivität des Endocannabinoidsystems kommt es zur gesteigerten Sekretion von freien Fettsäuren, möglicherweise zu einer Dyslipidämie und Dysglykämie, sowie Entzündungsmarkern, welche unter Umständen zu Atherogenese und einem erhöhten Typ-2-Diabetesrisiko beitragen.

Stellungnahme GBA:

Es handelt sich um pathophysiologische Überlegungen. Die Übersichtsarbeiten der Zitate 7 und 8 befassen sich mit dieser Pathophysiologie.⁷ Die Arbeit von Diamant (Zitat 9)⁸ ist eine Untersuchung an 16 Patienten mit unkompliziertem Diabetes mellitus Typ 2 und 16 gematchten gesunden Kontrollen, bei denen die Fettverteilung mit MRT gemessen wurde. Der Dehnbarkeitskoeffizient der Karotis war umgekehrt proportional mit dem viszeralen Fett und C-reaktivem Protein, aber am stärksten assoziiert mit Plasmainterleukin-6. Es handelt sich

6 Trayhurn, P.; Wood, I.S.: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity, in: *Biochem. Soc. Trans.* 33 (2005), S. 1078-1081.

7 Boden, G.; Shulman, G.I.: Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction, in: *Eur. J. Clin. Invest.* 32 (2002) Suppl. 3, S. 14-23.

Coppack, S.W.: Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue, in: *Proc. Nutr. Soc.* 60 (2001), S. 349-56.

8 Diamant, M.; Lamb, H.J.; van de Ree, M.A. et al.: The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005), S. 1495-1501.

nicht um eine klinische Studie zur Wirksamkeit im Sinne von Reduktion von Mortalität und Morbidität der Adipositas.

Haffner (Zitat 10) beschreibt in einem Übersichtsartikel, dass der Entzündungsmarker High-Sensitivity-C-reaktives Protein assoziiert ist mit kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes. Der Zusammenhang mit Rimonabant bleibt unklar.⁹

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand VFA (4):

Taillenumfang korreliert gut mit der Stärke des intraabdominellen Fettgewebes und ist ein praktikables Diagnosekriterium, das mit hohem Morbiditätsrisiko behaftet ist.

Stellungnahme GBA:

Angeführt wird die Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Version 2006, welche einen Taillenumfang ≥ 88 cm bei Frauen und ≥ 102 cm bei Männern als deutlich erhöhtes Risiko bewertet. Bei einem Taillenumfang von ≥ 80 cm bei Frauen und ≥ 94 cm bei Männern gilt das Risiko als erhöht. Bei Personen mit einem BMI₁₀ ≥ 25 kg/m² sollte stets der Taillenumfang gemessen werden.

In unterschiedlichen ethnischen Gruppen ist der Taillenumfang mit unterschiedlichen Risiken assoziiert. Bekannt ist zum Beispiel, dass es Unterschiede gibt zwischen der schwarzen und weißen Bevölkerung in den USA. In Südasien ist das Risiko höher als in Europa.¹¹

Das Gleiche gilt für den BMI, der in China deutlich gegenüber den WHO-Empfehlungen heruntergesetzt wurde.¹² Dies macht auch die genetische Determinante von Übergewicht deutlich.

9 Haffner, S.M.: The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease, in: Am. J. Cardiol. 97 (2006) Suppl., S. 3A-11A.

10 Body mass index: Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m²)

11 World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation, Geneva: WHO, 2000, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf, Kapitel 2. (WHO technical report series; 894.)

12 Wu, Y.: Overweight and obesity in China: the once lean giant has a weight problem that is increasing rapidly, in: BMJ 333 (2006), S. 362-363.

Des Weiteren wird Zitat 12 angeführt.¹³ Es handelt sich um eine Fallkontrollstudie zur Identifizierung von Risikofaktoren, die mit Herzinfarkt assoziiert sind. Sie wurde in 52 Ländern durchgeführt. Insgesamt wurden zirka 15.000 Patienten mit Myokardinfarkt eingeschlossen und etwa die gleiche Anzahl als Kontrolle, davon 664 beziehungsweise 767 aus Westeuropa. Untersucht wurden die Risikofaktoren Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes, Taillenhüftverhältnis, Ernährung, Bewegung, Alkoholkonsum, Apolipoprotein und psychosoziale Faktoren und ihr Einfluss auf den Herzinfarkt. Der Taillenhüftumfang wies ein Odds Ratio von 1,12 auf, welches deutlich niedriger ist als Rauchen (2,87), ApoB/ApoA1-Verhältnis (3,25), Bluthochdruck (1,91), Diabetes mellitus (2,37) und psychosoziale Faktoren (2,67). Das Odds Ratio war lediglich geringer für die tägliche Einnahme von Gemüse und Früchten (0,70), Alkoholkonsum (0,91) und Bewegung (0,86). Nach dieser Fallkontrollstudie ist abdominales Fett, gemessen als Taillenhüftumfang, ein assoziierter Risikofaktor, der allerdings ein deutlich geringeres Risiko aufweist gegenüber anderen.

Es bleibt festzuhalten, dass in der aufgeführten Studie nicht der Taillenumfang gemessen wurde, sondern dass Verhältnis zum Umfang der Taille zu Hüfte gebildet wurde.

In der ICSI Health Care Guideline wird das relative Risiko für Tod bei einem BMI über 30 mit 1,5 angegeben, während ein diastolischer Blutdruck von 120 mit einem Risiko über 4 liegt, das Gleiche trifft zu auf eine Hypercholesterinämie mit einem Wert über 240.¹⁴

Darüber hinaus führt die Deutsche Adipositas-Gesellschaft in ihrer Leitlinie aus, dass „die Wirkung der Adipositas auf die Mortalität (...) sich in den letzten 30 Jahren verringert“¹⁵ hat.

Beschluss:

Keine Änderung.

13 Yusuf, S.; Hawken, S.; Ôunpuu, S. et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study, in: Lancet 364 (2004), S. 937-952.

14 Institute for Clinical System Improvement: Prevention and management of obesity (mature adolescents and adults), 2nd ed., November 2005, <http://www.icsi.org> [07.09.2006].

15 Deutsche Adipositas-Gesellschaft/Deutsche Diabetes-Gesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Ernährung/Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin: Prävention und Therapie der Adipositas: evidenzbasierte Leitlinie, Version 2006, <http://www.adipositas-gesellschaft.de/daten/Adipositas-Leitlinie-2006.pdf>, S. 9.

- Einwand VFA (5):

Der Gewichtsreduktion kommt in medizinischen Leitlinien primäre Bedeutung zu. Es setzt sich jedoch die Erkenntnis durch, dass weitere Risikofaktoren zielgerichtet behandelt werden müssen.

Stellungnahme GBA:

Als Beleg wird die Leitlinie zur Behandlung der Adipositas im Erwachsenenalter des National Health & Medical Research Council (Australien) aus dem Jahr 2003 angeführt. Dabei wird unter Kapitel 1.4 die Reduktion von Risikofaktoren benannt. Bezüglich Mortalität wird ausgeführt, dass einige Studien bei Gewichtsverlust und „weight cycling“ (Jojo-Effekt) eine Erhöhung der Mortalität gezeigt haben. Eine Diskriminierung zwischen gewolltem und nicht gewolltem Gewichtsverlust sei notwendig. Insbesondere werden die vorläufigen Ergebnisse der schwedischen Übergewichtsstudie benannt. Ansonsten wird auf ein multidimensionales Konzept hingewiesen zur Gewichtsreduktion, wie es heute üblich ist.

In einem HTA-Bericht aus Belgien aus 2006 wird darauf hingewiesen, dass, obwohl es eine klare Korrelation gibt zwischen Übergewicht und Mortalität, die Beziehungen zwischen intendiertem Gewichtsverlust und Mortalität nach wie vor kontrovers diskutiert werden.¹⁶

Grundlage dieses Fazits ist, dass randomisiert-kontrollierte Studien sowie Beobachtungsstudien hoher Qualität zu dieser Fragestellung noch unzureichend sind. Solche Studien sind initiiert, die Ergebnisse stehen aber noch aus.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand VFA (6):

Durch die zentrale und periphere CB₁-Rezeptorblockade führt Rimonabant nicht nur zu einer Senkung des Gewichts, sondern darüber hinaus zur Verbesserung verschiedener kardiometabolischer Risikofaktoren wie Senkung des HbA_{1c}-Wertes und Verbesserung des Lipidstoffwechsels (Erhöhung HDL- und Senkung des Triglyceridspiegels). Die EMA hat festgestellt, dass dieser Effekt zu 50 % auf direkte, periphere Effekte zurückzuführen ist und nicht durch die Gewichtsreduktion erklärbar ist.

16 Lambert, M.-L.; Kohn, L.; Vinck, I. et al.: Pharmacological and surgical treatment of obesity: residential care for severely obese children in Belgium, 3rd ed., August 2006, Bruxelles: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2006, http://kce.fgov.be/index_en.aspx?ID=0&SGREF=5211&CREF=7292 [08.09.2006]. (KCE reports; 36C.)
S. 18: "In conclusion, although the relationship between obesity and mortality is clear, the relation between intentional weight loss and mortality remains an unresolved controversy."

Stellungnahme GBA:

Im EPAR17 wird ausgeführt, dass auf vier verschiedene Methoden die Beziehung zwischen metabolischen Veränderungen und Gewichtsverlust berechnet wurden:

1. Vergleich der Veränderungen der metabolischen Parameter über die Zeit versus Gewichtsverlust,
2. Vergleich des Effektes von Rimonabant auf die metabolischen Veränderungen zu Gewichtsverlustkategorien,
3. Bewertung der metabolischen Veränderungen in den STRATUS-Studien¹⁸ und
4. statistische Regressionsanalysen der Korrelation zwischen Gewichtsverlust und metabolischem Effekt.

Die Bewertung der EMEA ist eine Schätzung, wie sie in der Scientific Discussion im EPAR auf Seite 24 von 41 aufgeführt ist. Metabolische Veränderungen können nicht nur durch eine Gewichtsreduktion, sondern auch durch veränderte Zusammensetzung der Nahrung oder zum Beispiel körperliche Aktivitäten beeinflusst werden. Es ist nicht nachvollziehbar, ob und wie diese verschiedenen Effekte mathematisch berechnet wurden.

Letztlich ist es unter klinischen Gesichtspunkten unerheblich, ob Effekte durch eine Gewichtsreduktion oder auf die alleinige Gabe eines Cannabinoidrezeptors wie Rimonabant zurückzuführen sind. Maßgeblich ist, ob eine Risikoreduktion erreicht werden kann und damit dann letztendlich Morbidität und Mortalität gesenkt werden. Dieses wurde in den klinischen Studien nicht untersucht und findet sich in der Fachinformation nicht.

Der Vergleich mit den Wirkstoffen Orlistat und Sibutramin zeigt, dass auch diese Arzneimittel Wirkung auf den Stoffwechsel haben. So zeigt Sibutramin einen Anstieg des HDL (0,11) gegenüber Rimonabant (0,12) und eine Abnahme der Triglyzeride von -0,17 zu -0,23 von Rimonabant bei allerdings auch geringerer Gewichtsreduktion (4,12 zu 4,8 bis 5,1 kg). In der Subpopulation der Patienten mit Diabetes mellitus erreicht Orlistat trotz einer Gewichtsreduktion von nur -2,03 kg einen HbA_{1c} von -0,45 %, Sibutramin bei einem Gewichtsverlust von -4,77 kg einen HbA_{1c} von -0,54 % (Fachinformation 0,6 %) im Vergleich zu Rimonabant mit einem Gewichtsverlust von -3,9 kg und einer HbA_{1c}-Differenz von -0,7 %. Allerdings ist die entsprechende Studie nicht publiziert. Gemäß EPAR wurden die Patienten mit Biguaniden oder Sulfonylharnstoff behandelt¹⁹ und waren überwiegend nicht adäquat eingestellt.²⁰ Im

17 European Medicines Agency: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Acomplia, EMEA/H/C/666, Rev. 2, published 18/09/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm> [19.09.2006].

18 Hierbei handelt es sich um die Studie mit Rimonabant, die zur Nikotinentwöhnung eingesetzt wurde.

19 European Medicines Agency: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Acomplia, EMEA/H/C/666, Rev. 2, published 18/09/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm> [19.09.2006], Scientific Discussion, S. 17 von 41.

20 European Medicines Agency: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Acomplia, EMEA/H/C/666, Rev. 2, published 18/09/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm> [19.09.2006], Scientific Discussion, S. 23 von 41

EPAR fehlen detaillierte Angaben zur medikamentösen Behandlung des Diabetes, einschließlich inwieweit diese auch verblindet durchgeführt wurde. In der Placebogruppe verschlechterte sich der HbA_{1C} um 0,1 %, während er sich unter Rimonabant um 0,6 % verbesserte. Inwieweit die Effekte auch durch die antidiabetische Medikation bedingt waren, bleibt unklar.

Zieht man in Betracht, dass direkt vergleichende Studien der verschiedenen gewichtsregulierenden Mittel fehlen und somit zum Beispiel eine genetische Differenz angesichts gegebenenfalls vorhandener Unterschiede in den verschiedenen Populationen keineswegs auszuschließen sind, sieht man, dass auch andere Medikamente, die zur Adipositasreduktion eingesetzt werden, Verbesserungen des Lipidstoffwechsels und HbA₁-Werts aufweisen, welche in vergleichbaren Größenordnungen liegen. Vergleichbare mathematische Berechnung zur Differenzierung eines möglicherweise vorhandenen gewichtsunabhängigen Effektes dieser Medikamente liegen nicht vor.

Vergleich verschiedener Mittel zur Gewichtsabnahme

Wirkstoff	Gewichtsverlust	HDL Cholesterin	Triglyceride
Orlistat	-3,5	-0,03	0,04
Sibutramin	-4,12	0,11	-0,17
Rimonabant	-4,8 bis 5,1	0,12	-0,23

In der Subpopulation mit Diabetes mellitus Typ 2

Wirkstoff	Gewichtsverlust	HbA _{1c}
Orlistat	-2,03	-0,45
Sibutramin	-4,77	-0,54
Rimonabant	-3,9	-0,7

Sibutramin plus Diät versus Placebo plus Diät über 12 Monate.

Orlistat 360 mg plus Diät versus Placebo plus Diät über 12 Monate bzw. 24 Monate.

Rimonabant plus Diät versus Placebo plus Diät entnommen aus dem EPAR bzw. Fachinformation: In der Placebogruppe stieg der HbA_{1C} um 0,1 % und unter Rimonabant fiel er um 0,6 %.

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand VFA (7):

Der Zulassungstext macht bereits deutlich, dass Rimonabant der Krankenbehandlung dient und nicht nur der Reduktion des krankhaften Übergewichts.

Stellungnahme GBA:

Die Fachinformation zu Acomplia®, Stand: Juni 2006, weist unter Ziffer 4.1 Anwendungsgebiet folgende Formulierung auf:

„Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung einer Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²) oder übergewichtiger Patienten (BMI \geq 27 kg/m²), die darüber hinaus einen oder mehrere Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes oder Dyslipidämie aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).“

Die Formulierungen in den Fachinformationen zu Sibutramin und Orlistat lauten wie folgt:

Fachinformation zu **Reductil®**, Stand: November 2005:

„Reductil 10 mg ist indiziert als unterstützende Therapie im Rahmen eines Gewichtsmanagements bei

- Patienten mit einer ernährungsbedingten Adipositas und einem Körper-Masse-Index (BMI = Body Mass Index) von 30 kg/m² oder höher
- Patienten mit ernährungsbedingtem Übergewicht und einem BMI von 27 kg/m² oder höher, bei denen adipositasbedingte Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Dyslipidämie vorliegen.“

Fachinformation zu **Xenical®**, Stand: Juni 2006:

„XENICAL ist in Verbindung mit einer leicht hypokalorischen Kost zur Behandlung von adipösen Patienten mit einem Körper- Masse-Index (body mass index — BMI) von \geq 30 kg/m² oder von übergewichtigen Patienten (BMI \geq 28 kg/m²) mit begleitenden Risikofaktoren angezeigt.“

Somit wird in allen drei Anwendungsgebieten auf eine Adipositas mit einem BMI \geq 30 kg/m² beziehungsweise auf übergewichtige Patienten mit einem BMI \geq 27 kg/m² / \geq 28 kg/m² / plus zusätzlicher Risikofaktoren hingewiesen. Außer semantisch unterschiedlichen Formulierungen finden sich keine wesentlichen Unterschiede bei diesen drei Wirkstoffen.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand VFA (8):

Das komplexe Wirkungsspektrum der Substanz Rimonabant findet seinen Ausdruck auch im Zulassungstext, der nicht nur auf die Behandlung krankhaften Übergewichtes, sondern sich auf die Behandlung normwidriger Lipid- und Stoffwechselwerte bezieht.

Stellungnahme GBA:

Zur Untermauerung wird vom VFA beziehungsweise Sanofi-Aventis auf die pharmakodynamischen Eigenschaften unter 5.1 der Fachinformation hingewiesen. Hier handelt es sich um die Wiedergabe der Studienergebnisse und nicht um die Zulassung im Sinne des Anwendungsgebietes.

Im EPAR wird ausgeführt, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung für die Indikation Diabetes Typ 2 zurzeit negativ ist.²¹ Insofern findet sich die Behandlung des Diabetes mellitus auch nicht unter dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation. Die EMEA führt insbesondere auf, dass prospektive, bestätigende Studien mit Rimonabant bei Patienten, die nicht auf orale Antidiabetika ansprechen, zurzeit fehlen.

Zur Dyslipidämie führt die EMEA aus, dass die gefundenen Daten zu HDL und Triglyzeride interessant seien und darauf hinweisen, dass mit Rimonabant das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen reduziert werden könnte, welches jedoch noch zu zeigen ist (zurzeit sind Outcome-Daten nicht vorhanden). Außerdem gäbe es keine vergleichenden Studien mit einem zugelassenen und wirksamen Wirkstoff. Unter diesen Gesichtspunkten betrachtet die EMEA das Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Dyslipidämie negativ.²² Von daher fehlt auch eine Zulassung zur Behandlung der Lipidämie.

Aus all dem ergibt sich, dass, ebenso wie die intendierte Zulassung zur Raucherentwöhnung und zum metabolischen Syndrom, diese von der EMEA nicht anerkannt wurden. Insofern kann dem Argument nicht gefolgt werden.

21 European Medicines Agency: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Acomplia, EMEA/H/C/666, Rev. 2, published 18/09/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm> [19.09.2006], Scientific Discussion, S. 41/41: "Therefore, the benefit-risk assessment was currently negative for diabetes type 2-indication."

22 European Medicines Agency: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Acomplia, EMEA/H/C/666, Rev. 2, published 18/09/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm> [19.09.2006], Scientific Discussion, S. 41/41: "The effects of rimonabant on HDL-C, its subfractions and on triglycerides are interesting and they may indicate that rimonabant could reduce the risk for cardiovascular complications, which, however, has not been shown (no outcome data available). Furthermore, no comparative data with an active product were available. Therefore, the benefit-risk assessment for the treatment of dyslipidaemia is negative."

Zitat 16a23 und 16b24 sowie 16c25 sind die im EPAR besprochenen Studien. Zitat 17 ist die PROactive-Studie²⁶, in der bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Pioglitazone mit Placebo verglichen wurde. Als Ergebnis fand sich, dass der zusammengesetzte primäre Endpunkt (Mortalität und verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte) sich nicht signifikant zu Placebo unterschied (HR 0,90; 95 % CI 0,80 - 1,02; p = 0,095). Die Studie ist für den hier betrachteten Zusammenhang irrelevant, da sie keinen direkten Vergleich bietet zwischen dem Glitazon und Rimonabant.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand VFA (9):

Die langzeitbezogene Reduktion der adipositasbedingten Morbidität und Mortalität wird zurzeit in Studienprogrammen mit Rimonabant belegt.

Stellungnahme GBA:

Bis zur Fertigstellung dieser Studien und Vorlage der Ergebnisse ergeben sich hieraus keine Änderungen.

Im Übrigen ist dem belgischen HTA-Bericht zu folgen, dass, wie für alle anderen Arzneimittel, die zur Behandlung von Hypertension oder Diabetes eingesetzt werden, deren Sicherheit und Effektivität in Bezug auf harte Endpunkte zu belegen ist. Solche harten Endpunkte sind Morbidität und Mortalität. Es bedarf direkt vergleichender Untersuchungen, inwieweit Rimonabant gegenüber anderen in diesem Bereich erfolgreich eingesetzte Medikamente über- oder unterlegen ist. Aus alledem wird im HTA geschlussfolgert, dass die verfügbare Evidenz nicht ausreichend ist, um in Belgien die Übernahme der Kosten für Arzneimittel zur Gewichtskontrolle wie Orlistat oder Rimonabant (NNT 9 beziehungsweise 11 um einen 10%igen Gewichtsverlust nach zwei Jahren Behandlung zu erreichen im Vergleich zu Placebo, Sibutramin NNT 10 bei 18 Monaten) zu unterstützen.²⁷

23 Van Gaal, L.F.; Rissanen, A.M.; Scheen, A.J. et al.: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study, in: Lancet 365 (2005), S. 1389-1397.

24 Després, J.P.; Golay, A.; Sjöström, L.: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia, in: N. Engl. J. Med. 353 (2005), S. 2121-2134.

25 Pi-Sunyer, F.X.; Aronne, L.J.; Heshmati, H.M. et al.: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial, in: JAMA 295 (2006), S. 761-775.

26 Dormandy, J.A.; Charbonnel, B.; Eckland, D.J. et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial, in: Lancet 366 (2005), S. 1279-1289.

27 Lambert, M.-L.; Kohn, L.; Vinck, I. et al.: Pharmacological and surgical treatment of obesity: residential care for severely obese children in Belgium, 3rd ed., August 2006, Bruxelles: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2006,

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand VFA (10):

Rimonabant ist nicht vergleichbar mit anderen, bezüglich in der Anlage 8 aufgeführten Arzneimitteln wie Regenon und Tenuate retard (Wirkstoff: Amfepramon), Antiadiposium X 112 T (Wirkstoff: Cathin) sowie Boxogetten S und Recatol mono (Wirkstoff: Phenylpropanolamin).

Stellungnahme GBA:

Boxogetten S® ist gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15.09.2006, außer Vertrieb.

Recatol mono® ist hinsichtlich des Anwendungsgebietes nicht vergleichbar, es soll nur kurzfristig eingesetzt werden zur unterstützenden Behandlung.

Zu Rimonabant liegen jedoch langfristige Anwendungsdaten zurzeit auch nicht vor. Berichtet wird lediglich über Studien, die über ein Jahr durchgeführt wurden. Welche Effekte durch eine längere Einnahme erzielt werden, ist unklar. Im Gegensatz dazu liegen zu Orlistat (Xenical®) Daten einer Vierjahresstudie vor.²⁸

Die Anwendungsgebiete von Regenon® retard, Tenuate® retard und Antiadiposium X-112 T® lauten wie folgt:

Regenon® retard, Stand: Dezember 1996:

„Unterstützende Behandlung von Patienten mit Übergewicht und einem Körper-Masse-Index von mindestens 30 kg/m², die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben.

Der Körper-Masse-Index berechnet sich aus dem Quotienten von Körpergewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat. Körper-Masse-Index (Body Mass Index =BMI) = Körpergewicht in kg (Körpergröße in m)²

Hinweis:

Es wurde lediglich eine kurzanhaltende Wirksamkeit im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion nachgewiesen. Signifikante Daten über Veränderungen der Morbidität und Mortalität stehen noch nicht zur Verfügung.“

http://kce.fgov.be/index_en.aspx?ID=0&SGREF=5211&CREF=7292 [08.09.2006]. (KCE reports; 36C.)

28 Torgerson, J.S.; Hauptmann, J.; Boldrin, M.N. et al.: XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients, in: Diabetes Care 27 (2004), S. 155-161.

Tenuate® retard, Stand: März 2005:

„Unterstützende Behandlung von Patienten mit Übergewicht und einem Körper-Masse-Index von mindestens 30, die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben.

Der Körper-Masse-Index wird berechnet aus dem Quotienten von Körpergewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat:

Körper-Masse-Index (BMI) = Körpergewicht in kg / (Körpermaße in m)²

Hinweis:

Es wurde lediglich eine kurzanhaltende Wirksamkeit im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion nachgewiesen. Signifikante Daten über Veränderung der Morbidität und Mortalität stehen noch nicht zur Verfügung.“

Antiadiposium X-112 T®, Stand: Januar 2005:

„Unterstützende Behandlung von Patienten mit Übergewicht und einem Körper-Masse-Index von mindestens 30, die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben.

Körper-Masse-Index (BMI) = Körpergewicht in [kg] / (Körpermaße [m])²

Hinweis:

Es wurde lediglich eine kurzanhaltende Wirksamkeit im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion nachgewiesen. Signifikante Daten über Veränderung der Morbidität und Mortalität stehen noch nicht zur Verfügung.“

Recatol® mono, Stand: September 2003:

„Zur kurzfristigen, bis zu vier Wochen dauernden unterstützenden Behandlung ernährungsbedingten Übergewichts.“

Daraus ergibt sich, dass im Gegensatz zu Rimonabant sich die Zulassung einzig beschränkt auf Adipositas mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Außerdem wurde in die Fachinformationen unter dem Anwendungsgebiet aufgenommen, dass Daten zur Morbidität und Mortalität fehlen.

Bei den Wirkstoffen Sibutramin und Orlistat sind die Differenzen in der Formulierung der Anwendungsgebiete geringer, siehe unter (7).

Wie die EMEA ausführt, wurde das Klinische-Studien-Programm zu Rimonabant in Übereinstimmung mit den Prüfrichtlinien für Arzneimittel zur Behandlung der Adipositas sowohl in Europa als auch in den USA entwickelt.²⁹

Die „Guideline on clinical investigation of medicinal products used in weight control“ (CPMP/EWP/281/96 Rev.1) der EMEA vom 1. Juni 2006 stellt fest, dass das

²⁹ European Medicines Agency: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Acomplia, EMEA/H/C/666, Rev. 2, published 18/09/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm> [19.09.2006], Scientific Discussion, S. 15/41: "This clinical development program was designed in accordance with the clinical development guidelines of drugs in obesity, both in Europe and in the USA."

wichtigste Ziel der Behandlung der Adipositas die Reduktion der damit verbundenen Morbidität und Mortalität ist. Allerdings hätten bisher Studien nicht gezeigt, dass die Gewichtsabnahme zu einem Effekt bezüglich Mortalität und Morbidität führt. Es gäbe allerdings eine Korrelation zwischen Gewichtsreduktion und Blutdruckminderung, Verbesserung des Lipidprofils und der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Morbiditäts- und Mortalitätsdaten sind zu Rimonabant im EPAR nicht erwähnt, ebenso wenig in der deutschen Fachinformation, und wurden vom Hersteller auch nicht eingereicht. Alle genannten Wirkstoffe dienen der Gewichtsregulation.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand VFA (11):

Die in der Anlage 8 aufgeführten Mittel Reductil® (Wirkstoff: Sibutramin) und Xenical® (Wirkstoff: Orlistat) unterscheiden sich im Hinblick auf Wirkmechanismus, Wirkungsspektrum und Formulierung der Indikation.

Stellungnahme GBA:

Der Wirkmechanismus ist ein pathophysiologischer Parameter und nicht ein klinischer im Hinblick auf das zu erzielende Ziel. Vergleichende Studien der drei Wirkstoffe wurden vom Hersteller nicht angeführt.

Bezüglich der formulierten Indikationen im Anwendungsgebiet siehe unter (7) und zum Wirkungsspektrum die Tabelle in der Anlage.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand VFA (12):

Reductil® und Xenical® beinhalten eine Begrenzung der Therapiedauer auf 12 Wochen, wenn ein Gewichtsverlust von mindestens 5 % nicht erreicht oder gehalten wird. Dies entfällt für Rimonabant.

Stellungnahme GBA:

Für Orlistat (Xenical®) sollte die Behandlung nicht fortgeführt werden, wenn nicht ein Gewichtsverlust von mindestens 5 % nach 12 Wochen gezeigt wurde. Zu Orlistat gibt es mittlerweile Daten aus der XENDOS-Studie über einen Zeitraum von vier Jahren. Eine Begrenzung der Dauer der Gabe findet sich weder vom Sicherheitsprofil noch ansonsten in der Fachinformation von Xenical®.

Dagegen findet sich in der Fachinformation zu Acomplia® (Wirkstoff: Rimonabant):

„Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rimonabant wurde über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren untersucht.“

In der Fachinformation zu Reductil® (Sibutramin) wird gleichfalls empfohlen, bei unzureichender initialer Gewichtsreduktion die Therapie abubrechen. Außerdem wird dort angegeben, dass die Behandlungsdauer nicht ein Jahr überschreiten sollte, da auch hierfür nur begrenzte Daten vorliegen.

Zusammenfassend ergibt sich, dass in den Fachinformationen zu Sibutramin und Orlistat ein initialer Gewichtsverlust gefordert wird, während dies bei Rimonabant nicht erfolgt. Dies dient der Eingrenzung der Patientengruppe, um einen größtmöglichen Erfolg zu erzielen. Andererseits soll Sibutramin nur ein Jahr angewendet werden, zu Rimonabant gibt es Erfahrungen aus der Behandlung von zwei Jahren, während zu Orlistat Wirksamkeitsdaten aus einer Studie über eine Dauer von vier Jahren publiziert sind.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand VFA (13):

Die Zuweisung in die Gruppe der zentralwirkenden Adipositasmittel ist ebenso sachfremd wie in die Gruppe der peripher wirkenden Antiadiposita, weil Rimonabant den Cannabinoid-Typ-1-Rezeptor blockiert, welcher sowohl im zentralen Nervensystem als auch in verschiedenen peripheren Geweben vorkommt und damit sowohl zentral als auch periphere Wirkeffekte vorhanden sind.

Stellungnahme GBA:

Im EPAR Scientific Discussion (S. 14 von 41) wird in dem Abschnitt „Pharmacodynamic“ unter dem Punkt „Mechanism of action“ als erster Satz aufgeführt: Rimonabant ist ein selektiver Antagonist des Cannabinoid-Typ-1-Rezeptors im ZNS.³⁰ Im Weiteren findet sich Folgendes:

Der Wirkmechanismus von Rimonabant im Hinblick auf die Adipositas ist Beeinflussung des Hunger- und Sättigungsgefühls in der hypothalamischen Region. Darüber hinaus hat es Effekte auf die peripheren Fettzellen.³¹

Die Prüfrichtlinie der EMEA differenziert generell zentralwirkende anorektische Arzneimittel von Arzneimitteln, die die Absorption von Nahrung behindern. In dieser Prüfrichtlinie zur Gewichtskontrolle findet sich darüber hinaus, dass das endocannabinoid-neuromodulatorische System in die Regulation der Nahrungsaufnahme und Energiehämostase involviert ist und eine Blockade des CB₁-

³⁰ “Rimonabant is a selective antagonist of the cannabinoid type 1 (CB1) receptors in the CNS.”

³¹ “The mode of action of rimonabant with regard to obesity is interference with feelings of hunger and satiety in the hypothalamic region. In addition it has effect on the peripheral adipocytes.”

Rezeptors eine mögliche therapeutische Option darstellt.³² Insofern bestätigt die EMEA bereits in der Richtlinie, dass ein CB₁-Rezeptorblocker eindeutig zu den gewichtskontrollierenden Mitteln gehört.

Ein ATC-Code findet sich bei der EMEA und auch in der deutschen Fachinformation zurzeit nicht.

Die Gelbe Liste führt Rimonabant unter den Adipositasmitteln, zentralwirkend, unter dem ATC-Code A08AAY1 auf.

Die schwedische Zulassungsbehörde Lakemedelsverket führt den Wirkstoff Rimonabant unter den Handelsnamen von Zimulti und Acomplia unter dem ATC-Code A08AA11 und damit unter den Adipositasmitteln, zentralwirkend, auf.³³

Nach Auskunft des WHO Collaborating Centers soll der Wirkstoff mit ATC-Code A08AA11 versehen werden. Der endgültige Beschluss soll in der nächsten Sitzung, die vermutlich im Herbst stattfinden wird, gefasst werden.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass gemäß zumindest in Schweden vorliegendem ATC-Code sowie den Ausführungen in der Prüfrichtlinie zur Gewichtskontrolle der EMEA es sich eindeutig bei CB₁-Rezeptorantagonisten um gewichtskontrollierende beziehungsweise Adipositasarzneimittel handelt. Die schwedische Zulassungsbehörde stuft es als zentralwirksam ein. Dem entspricht auch der Vorschlag der WHO.

Beschluss:

Man kann der schwedischen Arzneimittelkommission und ihrer ATC-Code-Einschätzung folgen und es unter zentralwirksam einordnen. Keine Änderung.

• Einwand VFA (14):

Aufgrund der enormen Breitenwirkung, den bedeutenden volkswirtschaftlichen Folgen und dem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erscheint es unverhältnismäßig, die Behandlung von Adipositas und adipositasbedingten Risikofaktoren einschließlich der Fälle krankhaften Übergewichts aus der Erstattung herauszunehmen.

Stellungnahme GBA:

Angeführt wird vom Einwänder das Grünbuch der Kommission der Europäischen Gemeinschaften „Förderung gesunder Ernährung und körperlicher Bewegung: eine europäische Dimension zur Verhinderung von Übergewicht, Adipositas und chronischen Krankheiten“. In diesem wird ausgeführt, dass ungesunde Ernährung

³² European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on clinical investigation of medicinal products used in weight control, CPMP/EWP/281/96 Rev.1, London, 1. Juni 2006, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/028196en.pdf> [05.09.2006], S. 5/8: "The endocannabinoid neuromodulatory system appears to be involved in regulation of food intake and energy homeostasis and blockade of the specific protein coupled receptor CB1 is a possible therapeutic option."

³³ http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkts.jsp?NpIID=20050428000025&D... [11.09.2006].

und mangelnde Bewegung die Hauptursache vermeidbarer Krankheiten und niedriger Lebenserwartung in Europa seien, weshalb gesunde Lebensführung und gesündere Ernährung in der Europäischen Union gefördert werden sollte. Es wurde ein Netz für Ernährung und körperliche Bewegung eingerichtet. Hauptziel ist die Vermeidung von Übergewicht und Adipositas. Die Aktionsbereiche sind

- Verbraucherinformation
- Werbung
- Vermarktung.

Im Anhang 2 wird noch einmal besonders auf die Rolle des Lebensstils als Determinante für vermeidbare chronische Krankheiten und Bedingungen wie Übergewicht für chronische Herzerkrankung, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck, Krebs und Osteoporose hingewiesen mit Verweis auf einen WHO-Report.

In diesem Grünbuch wird gerade die Wichtigkeit des Lebensstils hervorgehoben. Die Aktionsbereiche (Verbraucherinformation, Werbung und Vermarktung) sind eindeutig nicht der gesetzlichen Krankenversicherung zuzuordnen. Es handelt sich um gesellschaftliche beziehungsweise staatlich zu regelnde Maßnahmen, die über die gesetzliche Krankenversicherung hinausgehen.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand VFA (15):

Da Rimonabant nicht aus der Erstattung nach § 34 Abs. 1 Sätze 7 bis 9 SGB V ausgeschlossen werden kann, sollte ein Therapiehinweis zur sachgemäßen Weisung der Vertragsärzte erfolgen.

Verwiesen wird auf das rechtsanwaltliche Gutachten Dr. Maassen et al. vom 21. August 2006. darin wendet der VFA gegen den Ausschluss von Rimonabant ein, dass die Einstufung von Rimonabant als Lifestyle-Arzneimittel gegen

- Wortlaut
- Entstehungsgeschichte sowie
- Sinn und Zweck des § 34 Abs. 1 S. 7- 9 SGB V

verstoße. Danach erfasse die Ausschlussregelung nur gewichtsregulierende Mittel ohne Vorhandensein eines Krankheitszustandes. Bei Rimonabant stehe jedoch nicht die „Erhöhung der Lebensqualität“ im Vordergrund, sondern die Behandlung einer „ernsten Volkskrankheit“ (krankhaftes Übergewicht/Adipositas).

Eine Gleichbehandlung mit anderen gewichtsregulierenden Arzneimitteln, die bereits in Anlage 8 gelistet seien (wie z. B. Orlistat oder Sibutramin), sei nicht gerechtfertigt, weil Rimonabant im Unterschied zu diesen Arzneimitteln über einen völlig neuartigen innovativen Wirkmechanismus und über einen wesentlich erweiterten Umfang der Indikation verfüge (auch Verbesserung des Lipid- und Glucosestoffwechsels, Unterschiede bei der Begrenzung der Anwendungsdauer).

Schließlich stehe der Ausschluss von Rimonabant von der Leistungspflicht der GKV auch nicht im Einklang mit dem Beschluss des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG) vom 06.12.2005 (1 BvR 347/98).

Zudem wird in dem Gutachten verwiesen auf die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts vom 19.02.2003. Damals waren mehrere Urteile zum Übergewicht ergangen (B 1 KR 2/02 R, B 1 KR 25/02 R, B 1 KR 37/01 R, B 1 KR 14/02 R und B 1 KR 1/02 R). In diesen Urteilen ging es um die Adipositaschirurgie. Das Bundessozialgericht hat eine Leistungspflicht für diese operativen Maßnahmen gekoppelt an

- einen BMI ≥ 40 oder ≥ 35 mit erheblichen Begleiterkrankungen;
- Erschöpfung konservativer Behandlungsmöglichkeiten;
- tolerables Operationsrisiko;
- ausreichende Motivation;
- keine manifeste psychiatrische Erkrankung;
- Möglichkeit einer lebenslangen medizinischen Nachbetreuung und anderes.

Stellungnahme GBA:

Die vorgetragenen rechtlichen Einwände gegen die Einstufung von Rimonabant als Lifestyle-Arzneimittel i. S. d. § 34 Abs. 1 S. 7 - 9 SGB V sind unbegründet:

1. Wortlaut, Entstehungsgeschichte sowie Sinn und Zweck der Norm

Bereits aus dem Wortlaut des § 34 Abs. 1 S. 8 SGB V wird deutlich, dass das Ziel der gesetzlichen Regelung darin besteht, Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krankheitsentitäten auszuschließen. Das ergibt sich aus dem Tatbestandsmerkmal „... zur Behandlung der erektilen Dysfunktion,...“, das den nachfolgenden Anwendungstatbeständen von Arzneimitteln beispielhaft vorangestellt ist. Unstreitig handelt es sich bei der erektilen Dysfunktion um eine Krankheit i. S. d. § 27 Abs. 1 S. 1 SGB V (vgl. BSG, Urt. v. 10.05.2005, B 1 KR 25/03 R, zitiert nach www.bundessozialgericht.de, Rn. 14). Vor diesem Hintergrund ist die Einleitung der nicht abschließenden Aufzählung der in § 34 Abs. 1 S. 8 SGB V aufgeführten Anwendungstatbestände von Arzneimitteln mit einer Krankheit bei der Auslegung der Vorschrift leitmotivisch in der Weise zu deuten, dass der Gesetzgeber mit den der erektilen Dysfunktion nachfolgenden Tatbestandsmerkmalen den Leistungsausschluss von Arzneimitteln zur Behandlung ganz bestimmter Krankheiten gemeint und gewollt hat.

Mit dieser Auslegung in Einklang steht z. B. auch der Bedeutungsgehalt des Tatbestandsmerkmals „zur Raucherentwöhnung“. Ebenso wie die Drogen- oder Medikamentensucht kann die Nikotinsucht eine Krankheit darstellen, wenn ein Verlust der Selbstkontrolle mit zwanghafter Abhängigkeit vorliegt. Die Verwendung des Wortes „Entwöhnung“ macht dabei deutlich, dass der Gesetzgeber eben diesen krankheitswertigen Zustand der Nikotinabhängigkeit im Blick gehabt hat.

Für diese Art der Auslegung spricht auch die Entstehungsgeschichte der Norm. Mit der Regelung in § 34 Abs. 1 S. 7 - 9 SGB V wollte der Gesetzgeber klarstellen, dass die betreffenden Arzneimittel, die bereits vor Inkrafttreten des GMG nach den

Arzneimittel-Richtlinien (AMR) des Bundesausschusses von der Verordnung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen waren, nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der Gesetzlichen Krankenversicherung sind (vgl. BT-Drucks. 15/1525, Begründung zum Entwurf der Fraktionen SPD, CDU/CSU und Bündnis 90/Die Grünen eines GMG, S. 86; BSG. Urt. v. 24.02.2005, Az.: B 1 KR 10/05 R, Rn. 11). Klarstellungsbedürfnis bestand, weil nach der auch vom Gesetzgeber zitierten (vgl. BT-Drucks. 15/15/25, S. 87) Rechtsprechung des BSG bis zum Inkrafttreten des GMG davon auszugehen war, dass grundsätzlich die Behandlung der u. a. auf somatischer Grundlage beruhenden erektilen Dysfunktion mit SKAT trotz der abweichenden Regelung in den AMR zum Leistungskatalog der GKV gehörte (vgl. BSG, a. a. O.). Danach hatte der Bundesausschuss durch den Ausschluss von Arzneimitteln zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seinen ihm im Bereich des Wirtschaftlichkeitsgebotes zustehenden Beurteilungsspielraum oder seinen Kompetenzrahmen überschritten.

Das BSG begründete seine Rechtsauffassung im Wesentlichen damit, dass die Vorschrift in § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V zum Erlass von Vorschriften zur Sicherung einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung dem Bundesausschuss nicht die Befugnis gebe, selbst Inhalt und Grenzen des Arzneimittelbegriffs festzulegen,

„den Begriff Krankheit in § 27 Abs. 1 SGB V hinsichtlich seines Inhalts und seiner Grenzen selbst zu bestimmen und im Rahmen der AMR die Behandlung bestimmter Krankheiten oder Krankheitssymptome zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung gänzlich auszuschließen. Dies war bezüglich der erektilen Dysfunktion indessen die Rechtsfolge der Nr. 17.1 Buchst f AMRL. Eine derartige Leistungseinschränkung lässt sich dem bis 31. Dezember 2003 geltenden Krankenversicherungsrecht des SGB V nicht entnehmen.“(BSG, Urteil vom 10.05.2005, B 1 KR 25/03 R, Rn. 23)

Wenn danach das Kompetenzdefizit des Bundesausschusses vor Inkrafttreten des GMG zum 01.01.2004 in Bezug auf die in Rede stehenden Bestimmungen der AMR im Wesentlichen darin bestand, dass der Bundesausschuss nicht befugt war, die Behandlung von bestimmten Krankheiten nach § 27 Abs. 1 und eine darauf bezogene Arzneimitteltherapie verbindlich von der Leistungspflicht der Krankenkassen auszuschließen, kann im Umkehrschluss der Regelungszweck des § 34 Abs. 1 Sätze 7 bis 9 SGB V nur darin gesehen werden, dass der Gesetzgeber selbst – als Reaktion auf die vorbeschriebene Rechtsprechung - mit diesen Vorschriften, insbesondere mit den Anwendungstatbeständen in Satz 8, gezielt die medikamentöse Behandlung von bestimmten Krankheiten im Bereich der ambulanten Arzneimittelversorgung von der Leistungspflicht der Krankenkassen ausschließen wollte.

Bestätigt wird diese Auffassung auch durch ein Urteil des BSG vom 24.2.2005 B 1 KR 10/05 R zum Bedeutungsgehalt des Tatbestandsmerkmals „zur Behandlung der erektilen Dysfunktion“. Hierzu stellt das BSG Folgendes fest:

„Der gezielte gesetzliche Ausschluss von Arzneimitteln wie Caverject zur Behandlung der erektilen Dysfunktion aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung lässt keinen Raum dafür, § 34 Abs. 1 Satz 7 bis 9 SGB V teleologisch auf Fälle zu reduzieren, in denen Arzneimittel bei entsprechender Anwendung aller Willenskräfte nicht erforderlich sind.

Gerade weil der Gesetzgeber den umfassenden Ausschluss der aufgeführten Arzneimittel sicherstellen wollte, hat er dies detailliert im Gesetz geregelt.“

Daraus wird insgesamt deutlich, dass der Sinn und Zweck der Vorschrift in § 34 Abs. 1 Satz 8 SGB V darin besteht, Arzneimittel zur Behandlung von ganz bestimmten Krankheiten auszuschließen.

Für die Ermittlung des Bedeutungsgehalts des Tatbestandsmerkmals „zur Regulierung des Körpergewichts“ hat diese Auslegung zur Folge, dass sich die Ausschlusswirkung des § 34 Abs. 1 Satz 8 SGB V auch auf solche Arzneimittel erstreckt, mit denen eine Reduzierung des Körpergewichts zur Behandlung einer Krankheit wie der Adipositas herbeigeführt werden kann. Die Einstufung von Rimonabant als Lifestyle-Arzneimittel verstößt somit nicht gegen § 34 Abs. 1 Satz 8 SGB V.

2. Verstoß gegen den Gleichbehandlungsgrundsatz (Art. 3 GG)

Ferner verstößt die Einstufung von Rimonabant auch nicht gegen den Gleichbehandlungsgrundsatz gem. Art. 3 GG. Wie sich aus der ausführlichen fachlichen Stellungnahme des G-BA ergibt, ist Rimonabant sowohl im Hinblick auf sein Anwendungsgebiet als auch im Hinblick auf sein „Leistungsprofil“ therapeutisch vergleichbar mit den bereits ausgeschlossenen gewichtsregulierenden Arzneimitteln Orlistat und Sibutramin.

3. Verstoß gegen Art. 2 GG unter Berücksichtigung des Beschlusses des BVerfG vom 06.12.2005 (Az.: 1 BvR 347/98)

Schließlich verstößt die Einstufung von Rimonabant als Lifestyle-Arzneimittel i. S. d. § 34 Abs. 1 Satz 8 SGB V auch nicht gegen Verfassungsrecht. Insoweit hat das BSG unter Berücksichtigung des Beschlusses des BVerfG vom 06.12.2005 (Az.: 1 BvR 347/98) zum Leistungsausschluss gem. § 34 Abs. 1 Satz 7 - 9 SGB V Folgendes festgestellt:

„Nach der Rechtsprechung des Senats verstößt der Leistungsausschluss gem. § 34 Abs. 1 S. 7 - 9 SGB V nicht gegen Art. 2 Abs. 1 und 2 GG (vgl. Senat BSGE 94, 302 = SozR 4-2005 § 34 Nr. 2 Rdnr. 25 - Viagra) Aus diesen Bestimmungen des GG folgt zwar eine objektiv-rechtliche Pflicht des Staates, das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit zu schützen (vgl. BVerfGE 85, 191, 212; 88, 203, 251; 90, 145, 195). Darüber hinaus ist verfassungsrechtlich grundsätzlich jedoch nur geboten, eine medizinische Versorgung für alle Bürger bereit zu halten. Dabei hat der Gesetzgeber aber einen so weiten Gestaltungsspielraum, dass sich originäre Leistungsansprüche aus Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG regelmäßig nicht ableiten lassen. Aus dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten (vgl. BVerfGE 89, 120, 130) folgt jedenfalls kein grundrechtlicher Anspruch gegen seine Krankenkasse auf Bereitstellung oder Finanzierung bestimmter Gesundheitsleistungen (st. Rspr., vgl. BVerfG – Kammer – NJW 1998, 1775 und NJW 1997, 3058; zur Grundrechts-relevanz eines möglichen Systemversagens vgl. BVerfG – Kammer – Beschluss v. 19.03.2004 – 1 BvR 131/04 – NZS 2004, 527 Rn. 8 f.; jüngst BVerfG – 3. Kammer des 1. Senats –

Beschluss v. 02.05.2006 – 1 BvR 817/06 – m. w. N.). Der Gesetzgeber verletzt seinen Gestaltungsspielraum auch im Hinblick auf das Sozialstaatsgebot nicht, wenn er angesichts der beschränkten finanziellen Leistungsfähigkeit der Gesetzlichen Krankenversicherung Leistungen aus dem Leistungskatalog herausnimmt, die – wie hier – in erster Linie einer Steigerung der Lebensqualität jenseits lebensbedrohlicher Zustände dienen (vgl. Senat BSGE 94, 302 = SozR 4 – 2500 § 34 Nr. 2 Rn. 25 – Viagra). Daran hat sich auch durch den Beschluss des BVerfG vom 06.12.2005 (1 BvR 347/98, NZS 2006, 34 = NJW 2006, 891 = MedR 2006, 164) nichts Grundsätzliches geändert. Dort wurde lediglich der Leistungsausschluss neuer Behandlungsmethoden im Fall regelmäßig tödlicher oder lebensbedrohlicher Krankheiten bei Fehlen anerkannter Therapien in der Gesetzlichen Krankenversicherung verfassungsrechtlich beanstandet (vgl. auch Beschluss des BVerfG v. 02.05.2006 – 1 BvR 817/06). Nach der Rechtsprechung des erkennenden Senats führen – im Einklang damit – selbst schwere Erkrankungen nicht zur Leistungsausweitung durch grundrechtsorientierte Auslegung, wenn keine notstandsähnliche Extremsituation zugrunde liegt, die mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung auf eine Stufe gestellt werden kann (vgl. dazu Senat, Urt. v. 04.04.2006 – B 1 KR 12/04 R – zur Veröffentlichung vorgesehen, m. w. N.). Ein solchen Grad der Betroffenheit erreicht der Kläger mit der streitbefangenen Behandlung der erektilen Dysfunktion indes nicht.“

In diesem Sinne handelt es sich bei der Adipositas jedoch nicht um eine Krankheit i. S. d. Rechtsprechung des BVerfG gem. Beschluss vom 06.12.2005, die regelmäßig tödlich verläuft oder per se ein lebensbedrohliches Potenzial aufweist. Vor diesem Hintergrund verstößt der Ausschluss von Arzneimitteln, die durch eine Reduzierung bzw. Regulierung des Körpergewichts auch der Behandlung einer Adipositas dienen, nicht gegen Art. 2 Abs. 1 und 2 GG.“

Auch unter fachlichen Gesichtspunkten erweisen sich die Einwände in Bezug auf die Rechtssprechung des BSG vom 19.02.2003 gegen die Einstufung von Rimonabant als Lifestyle-Arzneimittel i. S. d. § 34 Abs. 1 Satz 7 - 9 SGB V als unbegründet:

In der RIO-Europe-Studie³⁴ wurden Patienten mit einem BMI von ≥ 30 kg/m² oder einem BMI ≥ 27 kg/m², welche gleichzeitig einen Bluthochdruck oder eine Hyperlipidämie hatten, aufgenommen. Ausgeschlossen wurden jedoch Begleiterkrankungen wie endokrinologische Erkrankungen, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, hepatische und renale Erkrankungen. Es wird angegeben, dass in der Placebogruppe der BMI 35,7 und in der Rimonabant-20mg-Gruppe 36,2 betrug. Es finden sich keine Angaben dazu, wie viele Patienten mit einem BMI > 40 behandelt wurden beziehungsweise ≥ 35 mit erheblichen Begleitererkrankungen.

³⁴ Van Gaal, L.F.; Rissanen, A.M.; Scheen, A.J. et al.: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study, in: Lancet 365 (2005), S. 1389-1397.

In RIO-Lipids³⁵ finden sich im Wesentlichen die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien. Hier wird als Ausgangs-BMI für die Placebogruppe 34,0 und für die zugelassene Dosierung von Rimonabant von 33,9 angegeben. Inwieweit Patienten mit höherem BMI enthalten waren und wie sich deren Gewichtsverlauf entwickelte, verbleibt unklar.

In RIO-North America³⁶ finden sich im Wesentlichen die gleichen Aufnahmekriterien wie vorbeschrieben. Hier finden sich detailliertere Angaben zum Ausgangspunkt: 195 Patienten hatten einen BMI ≥ 40 in der Placebogruppe und 379 in der Rimonabant-20mg-Gruppe. Dies entspricht 31 % aller behandelten Patienten. Es bleibt darauf hinzuweisen, dass eine 1:2-Randomisierung stattgefunden hat. Auch hier fehlen weitere Aussagen zum Behandlungserfolg.

Bezüglich der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sei angemerkt, dass es eine Rechtsprechung des höchsten Gerichts nach Änderung des § 34 bis heute nicht gibt.

- Im Weiteren wird ausgeführt, dass es sich bei Rimonabant nicht um ein Lifestyle-Arzneimittel handelt, da es nicht zur Abmagerung geeignet sei. Dies ist korrekt, es fällt unter gewichtsregulierende Arzneimittel. Dies ist angesichts der ATC-Klassifikation in Schweden sowie auch der Benennung von Cannabinoid-Rezeptor-Inhibitoren wie Rimonabant in der Prüfrichtlinie der EMEA zu Arzneimitteln zur Gewichtskontrolle ein Argument, dem zu folgen ist bezüglich „Abmagerungsmittel“, nicht jedoch bezüglich den im Gesetz genannten Mitteln zur „Regulierung des Körpergewichts“ in § 34.
- Darüber hinaus hat, wie dargelegt, die EMEA Ansprüche bezüglich der Behandlung von Diabetes oder Hyperlipidämie, die der Hersteller gestellt hatte, negativ beschieden, indem es hierzu keine positive Nutzen-Risiko-Einschätzung abgab. Im Übrigen ist dem belgischen HTA-Bericht zu folgen, dass, wie für alle anderen Arzneimittel, die zur Behandlung von Hypertension oder Diabetes eingesetzt werden, deren Sicherheit und Effektivität in Bezug auf harte Endpunkte zu belegen ist. Solche harten Endpunkte sind Morbidität und Mortalität. Es bedarf direkt vergleichender Untersuchungen, inwieweit Rimonabant gegenüber anderen in diesem Bereich erfolgreich eingesetzten Medikamenten über- oder unterlegen ist. Aus alledem wird im HTA geschlussfolgert, dass die verfügbare Evidenz nicht ausreichend ist, um in Belgien die Übernahme der Kosten für Arzneimittel zur Gewichtskontrolle wie Orlistat oder Rimonabant (NNT 9 beziehungsweise 11 um einen 10%igen Gewichtsverlust nach zwei Jahren Behandlung zu erreichen im Vergleich zu Placebo, Sibutramin NNT 10 bei 18 Monaten) zu unterstützen.³⁷

35 Després, J.P.; Golay, A.; Sjöström, L.: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia, in: N. Engl. J. Med. 353 (2005), S. 2121-2134.

36 Pi-Sunyer, F.X.; Aronne, L.J.; Heshmati, H.M. et al.: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial, in: JAMA 295 (2006), S. 761-775.

37 Lambert, M.-L.; Kohn, L.; Vinck, I. et al.: Pharmacological and surgical treatment of obesity: residential care for severely obese children in Belgium, 3rd ed., August 2006, Bruxelles: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2006,

- Als neues Argument wird das metabolische Syndrom als Indikation angeführt. Die EMEA schreibt im EPAR dazu, dass das metabolische Syndrom von dem CHMP bisher noch nicht als ein Instrument betrachtet wird für eine Zielpopulation für eine pharmakologische Therapie. Es seien für Teilaspekte des metabolischen Syndroms effektive Behandlungsoptionen, wie zum Beispiel für den Diabetes, die Hyperlipidämie und den Bluthochdruck, zurzeit verfügbar; insofern ist die Existenz für eine unerfüllte medizinische Notwendigkeit zu hinterfragen. Die Nutzen-Risiko-Bewertung im Hinblick auf „Behandlung multipler kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit metabolischem Syndrom“ wird negativ bewertet.³⁸ Damit wurde der Wunsch des Herstellers auf Erteilung einer Zulassung für das metabolische Syndrom von der EMEA zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Absage erteilt.

- Im Weiteren wird auf den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16. Mai 2006 zu Disease-Management-Programmen eingegangen. In diesem Beschluss wurde der Adipositas kein eigenes DMP zugeordnet, das noch zu entwickeln ist, sondern für bereits bestehende DMP soll es ein zusätzliches Modul diesbezüglich geben. Wie die Ausgestaltung dieses Moduls in der Zukunft sein wird, ist offen, da es noch entwickelt werden muss. Rimonabant findet sich in diesem Beschluss nicht.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand VFA (16):

Die maßgeblichen Leitlinien empfehlen ein Basisprogramm mit den Komponenten Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie und eine adjuvante medikamentöse Therapie.

Stellungnahme GBA:

Die adjuvante medikamentöse Therapie wird üblicherweise erst empfohlen, wenn das Basisprogramm nicht ausreichend ist. Ansonsten ist die Angabe korrekt.

Internationale Leitlinien oder auch die deutsche Leitlinie umfassen aber nicht das Sozialrecht in Deutschland, insofern kann dem Einwand nicht gefolgt werden.

http://kce.fgov.be/index_en.aspx?ID=0&SGREF=5211&CREF=7292 [08.09.2006]. (KCE reports; 36C.)

38 European Medicines Agency: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Acomplia, EMEA/H/C/666, Rev. 2, published 18/09/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm> [19.09.2006], Scientific Discussion, S. 40/41: “On these grounds the benefit-risk assessment regarding an indication of “Management of multiple cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome” is negative.”

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand des VFA (17):

Die Leitlinien verweisen ausdrücklich in der Diagnostik auf die Messung des Taillenumfangs.

Stellungnahme GBA:

Wie oben bereits ausgeführt, ist der Taillenumfang ein einfach anzuwendendes Maß für das abdominelle Fett. Die Diagnostik sagt aber nichts zur Effektivität von Behandlungsmaßnahmen, insofern kann dem Einwurf nicht gefolgt werden.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand VFA (18):

Zwillingsstudien weisen auf die genetische Disposition hin.

Stellungnahme GBA:

Die genetische und ethnische Disposition im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren ist bekannt. Diese Aussage steht in keinem direkten Zusammenhang zur Anwendung von Rimonabant.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand VFA (19):

Rimonabant gehört nicht zu den Lifestyle-Mitteln nach § 34 Abs. 1 Satz 7 bis 9 „*Von der Versorgung sind außerdem Arzneimittel ausgeschlossen, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht. Ausgeschlossen sind insbesondere Arzneimittel, die überwiegend zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, der Anreizung sowie Steigerung der sexuellen Potenz, zur Raucherentwöhnung, zur Abmagerung oder zur Zügelung des Appetits, zur Regulierung des Körpergewichts oder zur Verbesserung des Haarwuchses dienen.*“ Vielmehr handelt es sich bei Rimonabant um ein umfassendes und zielgerichtetes Wirkungsspektrum, das der Behandlung einer ernsten Volkskrankheit und der Wiederherstellung der Gesundheit dient.

Stellungnahme GBA:

Cannabinoidrezeptoren beeinflussende Arzneimittel fallen gemäß Prüfrichtlinie der EMEA unter Arzneimittel zur Regulierung des Körpergewichts. Die vorläufige Einstufung der WHO beziehungsweise die endgültige der schwedischen Zulassungsbehörde erfolgt unter zentralwirkende Adipositasmittel in der ATC-Klassifizierung. Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass es sich eindeutig um einen Wirkstoff handelt, der unter § 34 Abs. 1 SGB V fällt.

Darüber hinaus hat die EMEA alle weitergehenden Zulassungsansprüche des Herstellers zurückgewiesen und eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung nicht ausgesprochen. Eine Zulassung für ein Anwendungsgebiet „Wiederherstellung der Gesundheit“ liegt nicht vor. Andere Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus mit nachgewiesener Wirksamkeit und Reduktion harter Endpunkte sind zugelassen, ein Vergleich zu Rimonabant steht aus. Insbesondere hat Rimonabant nicht nachgewiesen, dass es diesbezüglich eine Überlegenheit aufweist.

Beschluss:

Keine Änderung.

Stellungnahme zur Charité Campus Buch, Prof. Jordan, Dr. Bramlage vom 24.08.2006 zu Rimonabant

Vorbemerkung:

Die Charité Campus Buch bzw. Prof. Jordan, Dr. Bramlage sind nicht anhörungsberechtigt. Literatur ist in der Stellungnahme nicht zitiert auch nicht beigefügt worden.

- Einwand:

Rimonabant fällt bei bestimmungsgemäßer Verordnung nicht unter § 34 Abs. 1 SGB V, sondern dient der Behandlung adipöser Patienten. Es handelt sich nicht um eine Intervention mit dem Ziel der Erhöhung der Lebensqualität, sondern um die Behandlung einer Erkrankung, die Multimorbidität nach sich zieht und darüber hinaus die Lebenserwartung um Jahre verkürzt.

Stellungnahme GBA:

In § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V wird auf die Erhöhung der Lebensqualität abgestellt. Im Satz 8 erfolgt eine Präzisierung, um welche Arzneimittel es sich handelt, nämlich um solche, die überwiegend zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, der Anreizung sowie Steigerung der sexuellen Potenz, zur Raucherentwöhnung, zur Abmagerung oder zur Zügelung des Appetits, zur Regulierung des Körpergewichts oder zur Verbesserung des Haarwuchses dienen.

Aus medizinischer Sicht sind die nachfolgend in Satz 8 aufgeführten Konditionen und Erkrankungen nicht unbedingt unter den medizinischen Begriff und eine Intervention diesbezüglich unter „Erhöhung der Lebensqualität“ zu subsumieren.

Inwieweit Rimonabant die Multimorbidität reduziert beziehungsweise die Lebenserwartung verlängert, wurde hier mit Literatur nicht unterlegt.

Die EMEA fasst Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten unter die gewichtsregulierenden Arzneimittel, siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (19).

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Rimonabant kann aufgrund des Wirkmechanismus nicht als Abmagerungsmittel eingeordnet werden. Positive Wirkungen von Rimonabant auf kardiovaskuläre Risikoparameter sind nicht allein durch die Gewichtsreduktion zu erklären, vielmehr

ist die Hälfte der Verbesserung der Parameter des Lipidstoffwechsels, des Zuckerstoffwechsels und anderer Risikoparameter gewichtsunabhängig.

Stellungnahme GBA:

Literatur hierzu fehlt. Ansonsten siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (6).

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Die oben genannte Reduktion von Stoffwechselfparametern erklärt sich aus der Blockade des Endocannabinoidsystems in der Leber, im Fettgewebe und im Muskel und möglicherweise in weiteren Geweben.

Stellungnahme GBA:

Es handelt sich um eine pathophysiologische Argumentation, aber nicht um klinische Daten zu Endpunkten, diese werden nicht benannt.

Siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (13).

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Die aus der Blockade des Endocannabinoidsystems resultierenden Effekte auf kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität werden in einem umfassenden Studienprogramm aktuell untersucht.

Stellungnahme GBA:

Bevor die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht vorliegen, kann zum Nutzen im Hinblick auf Morbidität und Mortalität keine Aussage getroffen werden.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Zur Identifikation von Patienten, die sinnvollerweise mit Rimonabant behandelt werden sollen, werden heute schon Parameter im Rahmen des Routinelabors erhoben, insofern sind keine zusätzlichen Tests notwendig.

Stellungnahme GBA:

Eine genaue Benennung, welche Patienten hier gemeint sind, fehlt.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Wir sehen keine Rechtfertigung für die Verordnung von Rimonabant bei adipösen Patienten ohne begleitende Risikofaktoren.

Stellungnahme GBA:

Diese Aussage ist durch Literatur und weitere Argumente nicht belegt. Zugelassen ist der Wirkstoff auch für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ohne weitere Risikofaktoren.

Beschluss:

Keine Änderung.

Stellungnahme der Deutschen Adipositas-Gesellschaft vom 21.08.2006 zu Rimonabant

Vorbemerkung:

Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft ist nicht anhörungsberechtigt. Der Stellungnahme ist ein Literaturverzeichnis beigefügt. Literatur im Volltext wurde nicht eingereicht.

- **Einwand:**

Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft ist eine nach § 92 Abs. 2 und 3a SGB V zur Stellungnahme berechnigte Gesellschaft.

Stellungnahme GBA:

Es handelt sich hier um ein Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V. Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft erfüllt nicht die Voraussetzungen nach § 92 Abs.3a SGB V, da sie kein Dachverband von Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen i. S. d. § 92 Abs. 3a ist.

- **Einwand:**

Ziel der Adipositas therapie ist eine Verminderung der adipositasbedingten Morbidität und Mortalität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Stellungnahme GBA:

Im Hinblick auf den medizinischen Nutzen ist dem zu folgen. Es wurden jedoch keine Unterlagen hier benannt, dass Rimonabant die adipositasbedingte Morbidität und Mortalität senkt beziehungsweise zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Beschluss:

Keine Änderung.

- **Einwand:**

Die Indikation für eine medikamentöse Therapie sieht die Deutsche Adipositas-Gesellschaft bei Patienten

- mit einem Body mass index über 30 kg/m²
- Patienten mit einem Body mass index über 27 kg/m², die zusätzlich gravierende Risikofaktoren und/oder Komorbiditäten aufweisen.

Stellungnahme GBA:

Diese von der Adipositas-Gesellschaft gesehenen Indikationen entsprechen den Zulassungen von Sibutramin (Reductil®)³⁹ und Rimonabant (Acomplia®)⁴⁰. Bei Xenical® findet sich im Prinzip die gleiche Graduierung, allerdings wird hier bei Patienten mit Risikofaktoren ein BMI von $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ gefordert.⁴¹

Eine Differenzierung bezüglich der Risikofaktoren und/oder Komorbiditäten führt die Gesellschaft hier nicht aus.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Die medikamentöse Therapie wird als adjuvante Therapie zur Lebensstiländerung betrachtet und muss nach vier Wochen evaluiert werden. Ist die Gewichtsabnahme geringer als 2 kg, sollte die medikamentöse Therapie nicht fortgesetzt werden.

Stellungnahme GBA:

Die Fachinformation zu Reductil®, Stand: November 2005, verweist darauf, dass, wenn nach vier Wochen ein Gewichtsverlust von 2 kg nicht erreicht wurde, die Voraussetzungen zur Weiterbehandlung entfallen. Dies entspricht der Formulierung der Deutschen Adipositas-Gesellschaft.

Zu Sibutramin findet sich in der Fachinformation zu Xenical®, Stand: Juni 2006, dass die Behandlung nach 12 Wochen abgebrochen werden sollte, wenn der Gewichtsverlust nicht mindestens 5 % beträgt.

Zu Rimonabant fehlen in der Fachinformation entsprechende Angaben.

Für die abweichende Empfehlung von den Zulassungen gibt die Gesellschaft keine weitere Begründung und legt auch keine Daten vor, auf denen diese Schlussfolgerungen beruhen.

Beschluss:

Keine Änderung.

³⁹ Reductil®, Fachinformation der Firma Abbott GmbH & Co. KG, Vertriebslinie Knoll, Stand: November 2005.

⁴⁰ Acomplia®, Fachinformation der Firma Sanofi-Aventis, Stand: Juni 2006.

⁴¹ Xenical®, Fachinformation der Firma Roche, Stand: Juni 2006.

• Einwand:

Adipositas ist eine Krankheit im üblichen Sinne, die International Classification of Diseases (ICD) belegt sie mit den Ziffern E66.

Stellungnahme GBA:

Die Aussage ist korrekt.

E66 steht für Adipositas.

E66.0 Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr

E66.1 Arzneimittelinduzierte Adipositas

E66.2 Übermäßige Adipositas mit alveolärer Hypoventilation

E66.8 Sonstige Adipositas

E66.9 Adipositas, nicht näher bezeichnet.

Allerdings hat der Gesetzgeber in § 34 Abs. 1 Satz 8 SGB V Arzneimittel, die überwiegend „zur Abmagerung oder zur Zügelung des Appetits, zur Regulierung des Körpergewichts...“ eingesetzt werden, von der Versorgung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen.

Beschluss:

Keine Änderung.

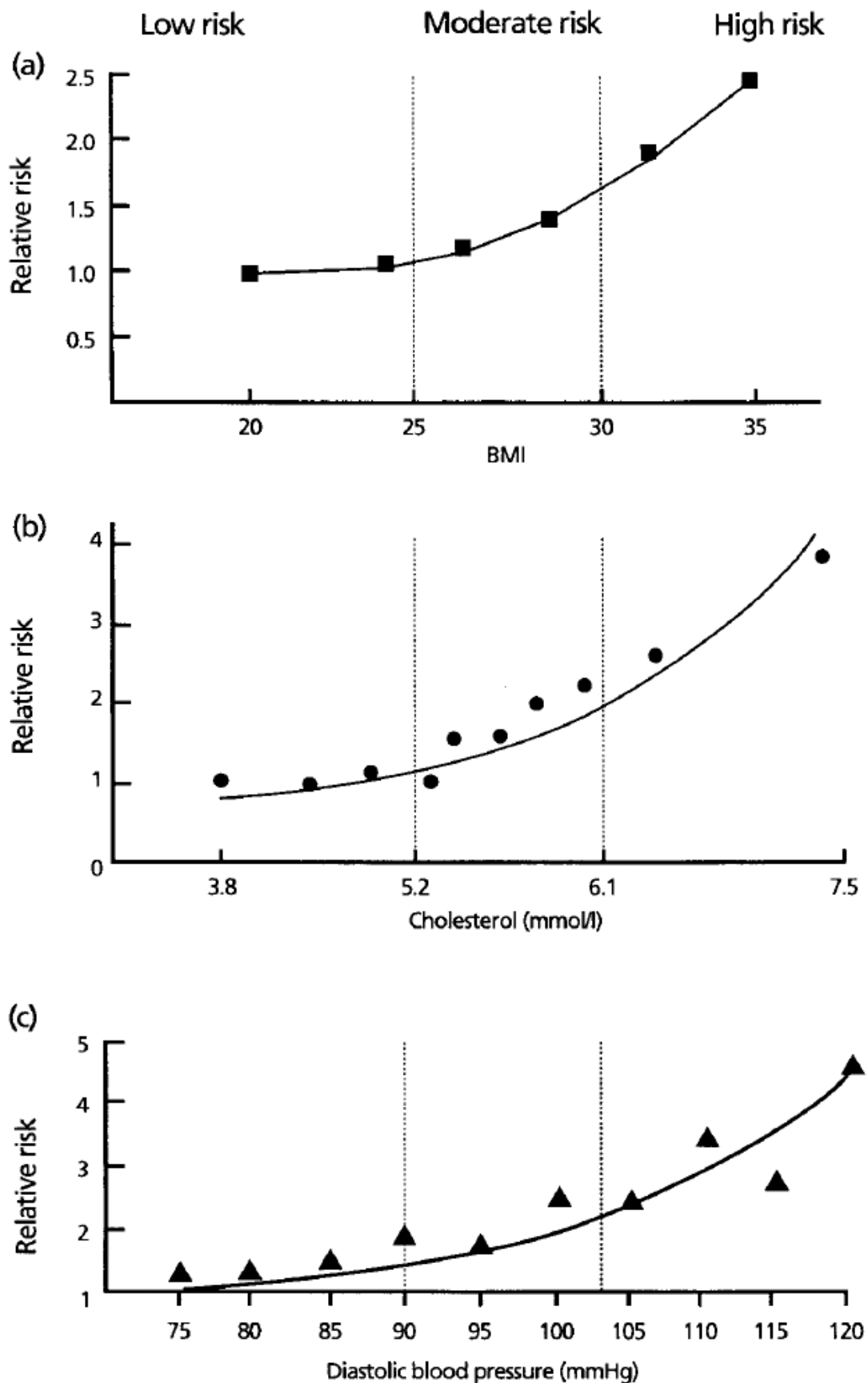
• Einwand:

Die WHO schätzt die Adipositas als eine chronische Krankheit mit eingeschränkter Lebensqualität und hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ein (WHO 2000).

Stellungnahme GBA:

In dem WHO Technical Report Series 894/2 aus dem Jahr 2000 werden auf Seite 41 die Korrelationen zwischen BMI, Cholesterin und diastolischem Blutdruck im Hinblick auf das relative Risiko der Mortalität dargestellt.

42 World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation, Geneva: WHO, 2000, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf. (WHO technical report series; 894.)



Aus: World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation, Geneva: WHO, 2000, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf, S. 41.

Wie man sieht, erreicht ein BMI von 35 ein relatives Risiko von 2,5, ein Cholesterin von 7,5 mmol/l von 4 und ein diastolischer Blutdruck von 120 von 5. Damit wird deutlich, dass unter diesen drei Risikofaktoren das höchste Risiko eindeutig nicht bei der Adipositas liegt.

Unter Kapitel 5 „Health benefits and risks of weight loss“ wird ausgeführt, dass die meisten Studien hinsichtlich des Einflusses der Gewichtsabnahme auf die Mortalität nicht kontrolliert waren im Hinblick auf nicht gewollten Gewichtsverlust und Zigarettenrauchen. Es wird weiter ausgeführt, dass in einer großen Studie an weißen Frauen in den USA bewusster Gewichtsverlust die Mortalität bei Frauen mit Adipositas assoziierten Komorbiditäten wie nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit reduziert. Es besteht eine Korrelation zwischen Gewichtsverlust und Mortalität. Es gäbe aber auch negative Einflüsse von Gewichtsverlust wie ein Anstieg des Risikos um 44 % bei einem Gewichtsverlust von 4 bis 10 kg für die Entwicklung klinisch relevanter Gallensteine und Knochendichteabnahme. Das so genannte „weight cycling“ beziehungsweise „Jojo-Effekt“ (Gewichtsabnahme und dann wieder -zunahme) ist assoziiert mit negativem Outcome, insbesondere einer Erhöhung des Risikos für koronare Herzkrankheit und Gesamtmortalität bei Männern, insbesondere bei solchen, die weiterhin rauchen. Die diesbezüglichen Studien sind jedoch zum Teil konträr. Insgesamt fordert die WHO gute kontrollierte Langzeitstudien, um exakt den Effekt von Gewichtsverlust auf die Mortalität zu definieren.

Insofern ist eine Klassifikation als Erkrankung nicht gleichbedeutend mit dem Nutzen einer Intervention im Hinblick auf Morbidität und Mortalität.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil vom 19.02.2003 formuliert, dass die Adipositas eine ärztliche Behandlung erfordert. Gleichzeitig belegt es die Regelwidrigkeit des Zustandes und damit das Vorliegen einer Krankheit im Sinne der Krankenversicherung. Nach Verständnis der Gesellschaft erfordert die Adipositas fast immer eine ärztliche Behandlung, da zum einen die Adipositastherapie ärztliche Kenntnisse und Fähigkeiten erfordert und zum anderen fast immer Begleitkrankheiten vorhanden sind, die bei der Therapie der Adipositas berücksichtigt werden müssen, wie zum Beispiel Blutzuckersenkung bei adipösen Diabetikern.

Stellungnahme GBA:

Siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (15). Zur Behandlung des Diabetes mellitus existieren dafür zugelassene Arzneimittel, Rimonabant ist zur Behandlung der Adipositas nicht zugelassen.

Literatur, die belegt, dass ärztliche Therapie in der Behandlung der Adipositas gegenüber nichtärztlichen Therapeuten wie Ökotrophologen etc. überlegen ist, wird hier nicht benannt.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Hingewiesen wird auf den Artikel von Hebebrand im Deutschen Ärzteblatt aus dem Jahr 2004.⁴³

Stellungnahme GBA:

In diesem Übersichtsartikel geht es nicht um den Nutzen von Rimonabant. Für extrem adipöse Patienten (Grad-3-Adipositas: BMI ≥ 40) wird dies als Krankheit eingeschätzt. Die Folgekosten für die Magenband-Implantation wird errechnet mit 12,8 Mrd. Euro, d. h. 9 % der Gesamtausgaben der GKV im Jahr 2002. Weitere therapeutische Aussagen finden sich nicht. Diskutiert wird, dass bei der Einordnung der Adipositas als Krankheit es zur Entlastung beim Patienten kommen kann, aber auch zu negativen Folgen wie Medikalisierung des Lebens, Ökonomisierung der Interessen von Forschern, Ärzten und Pharmaunternehmen. Anstatt pädagogische, soziale und gesundheitsfördernde Defizite aufzuarbeiten, würden medizinische Verfahren eingesetzt und damit das Problem nicht an der Wurzel ergriffen. Gesellschaftlich standardisierte Körperbilder können zur Stigmatisierung von Personen führen, die davon abweichen. Ein Krankheitsbegriff könnte die eigenverantwortliche Bearbeitung des Problems senken mit der Gefahr der Verschlimmerung.

Insgesamt sind die hier diskutierten Ausführungen sehr interessant, jedoch für Rimonabant nicht zielführend.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat beschlossen, die Adipositas in vorhandene Disease-Management-Programme (DMP) zu integrieren.

43 Hebebrand, J.; Dabrock, P.; Lingenfelder, M. et al.: Ist Adipositas eine Krankheit? Interdisziplinäre Perspektiven, in: Dtsch. Ärztebl. 101 (2004), S. A2468-A2474.

Stellungnahme GBA:

In diesem Beschluss wurde der Adipositas kein eigenes DMP zugeordnet, das noch zu entwickeln ist, sondern für bereits bestehende DMP soll es ein zusätzliches Modul diesbezüglich geben. Wie die Ausgestaltung dieses Moduls in der Zukunft sein wird, ist offen, da es noch entwickelt werden muss. Rimonabant findet sich in diesem Beschluss nicht.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Zurzeit werden Abmagerungsmittel/Appetitzügler als Lifestyle-Medikamente eingestuft. Dies spiegelt nicht die Sicht der Betroffenen wider. Es muss festgestellt werden, dass unser „moderner“ Lebensstil die Hauptursache für chronische Krankheiten ist, insbesondere für die Adipositas und adipositasassoziierte Krankheiten.

Stellungnahme GBA:

Der Gesetzgeber hat Abmagerungsmittel und Appetitzügler unter den § 34 Abs. 1 Satz 7ff SGB V subsumiert. Insofern liegt eine gesetzliche Vorgabe vor.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Adipositas ist mit zahlreichen Erkrankungen assoziiert.

Stellungnahme:

Die Angaben entsprechen den üblichen in der Literatur, wobei komplexe Risikosituationen mit mehreren Faktoren, unter denen die Adipositas nur eine ist, zu berücksichtigen sind.

Die Assoziation der Adipositas mit entsprechenden Krankheiten ist unbestritten, allerdings wird nicht dargelegt, wie Rimonabant Morbidität und Mortalität senkt.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Patienten mit Adipositas leiden psychisch durch ihre Körperfülle, vor allem unter Depressivität und Ängstlichkeit.

Stellungnahme GBA:

Unterlagen, dass dies durch Rimonabant reduziert wird, wurden nicht vorgelegt.
Depressivität ist eine Nebenwirkung von Rimonabant.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Die Lebensqualität ist beeinträchtigt.

Stellungnahme GBA:

Das hier angefügte Zitat „Schneider 1998“ ist im Literaturverzeichnis unvollständig. Insofern fehlen Angaben, dass Rimonabant die Lebensqualität hebt.

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Die direkten und indirekten Kosten der Adipositas im Gesundheitswesen sind erheblich.

Stellungnahme GBA:

Dass diese Kosten durch Rimonabant reduziert werden, wird nicht durch Literatur untermauert. Das beigefügte Zitat von Arterburn 2005 liegt nicht im Volltext vor, ein ausführliches Zitat zu Rissanen 1990 fehlt im Literaturverzeichnis, die Publikation wurde nicht eingereicht.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Rimonabant ist ein Cannbinoid-Rezeptor-1 (CB-1), welcher in verschiedenen Organen, vorwiegend in bestimmten Gehirnarealen und peripheren Regionen wie Fettgewebe, Muskel, Leber und Gastrointestinaltrakt mit hoher Dichte sich bindet.

Stellungnahme GBA:

Unbestritten. Zur Einordnung im ATC-Code vgl. Aussagen der schwedischen Zulassungsbehörde, siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (13).

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Die drei publizierten Studien RIO-Europe, RIO-North America und RIO-Lipids, die bisher veröffentlicht sind, zeigen eine Gewichtsabnahme im Vergleich zu Placebo.

Stellungnahme GBA:

Die Gewichtsreduktion ist ein Surrogatparameter, das Gleiche gilt für Taillenumfang als Maß des intraabdominellen Fettes. Ein Nutzen im Sinne der Senkung von Morbidität und Mortalität wird hier nicht beschrieben.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Der HbA_{1C}-Wert wird um 0,7 % gegenüber Placebo bei einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 5,3 kg reduziert.

Stellungnahme GBA:

Siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (6).

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Die einjährige Behandlung mit Rimonabant führt zu einem signifikanten Anstieg des HDL und Rückgang der Triglyzeride.

Stellungnahme GBA:

Siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (6).

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Unter Rimonabant kommt es zu einer Abnahme des metabolischen Syndroms.

Stellungnahme GBA:

Bewertung siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (8).

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Die Effekte auf den Stoffwechsel erklären sich zu 50 % durch die Gewichtsreduktion und die andere Hälfte ist eine direkte Wirkung von Rimonabant.

Stellungnahme GBA:

Siehe Stellungnahme zu VFA-Einwand (6).

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Rimonabant hat einen Effekt auf adipositasassoziierte metabolische Komplikationen wie Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämie, der vergleichbar ist mit dem von Glitazonen und Fibraten.

Stellungnahme GBA:

Diese Schlussfolgerung ist durch eine klinische Studie in direktem Vergleich von Rimonabant zu Glitazone beziehungsweise Fibrate nicht untermauert. Es handelt sich um indirekte Schlussfolgerungen, die angesichts der möglichen genetischen und ethnischen Unterschiede in den verschiedenen Populationen sowie der Beeinflussung dieser Parameter auch durch andere Maßnahmen als durch Arzneimittel, zum Beispiel Diät, körperliche Aktivität etc., nur durch direkt vergleichende klinische Untersuchungen valide geklärt werden kann. Solche Untersuchungen wurden nicht benannt.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Im Unterschied zu Lipidsenkern und Antidiabetikern verbessert Rimonabant nicht nur jeweils einen Parameter, sondern eine Vielzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere werden Parameter des metabolischen Syndroms günstig beeinflusst.

Stellungnahme GBA:

Die EMEA führt aus, dass das CPMP das metabolische Syndrom im Moment nicht als Ziel einer pharmakologischen Therapie betrachtet, da eine allgemein akzeptierte Definition zurzeit nicht existiert. Da es verschiedene Behandlungsoptionen der Teilaspekte wie Diabetes, Hyperlipidämie und Bluthochdruck gibt, existiert auch kein zurzeit nicht befriedigtes medizinisches Bedürfnis für eine solche Option. Im Weiteren wird ausgeführt, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung der EMEA bezüglich der Indikation „Management of multiple cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome“⁴⁴ zurzeit negativ ist.

Klinische Studien, die dieser Aussage widersprechen würden, legt die Gesellschaft nicht vor.

Beschluss:

Keine Änderung.

⁴⁴ European Medicines Agency: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Acomplia, EMEA/H/C/666, Rev. 2, published 18/09/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm> [19.09.2006], Scientific Discussion, S. 40 von 41: „On these grounds the benefit-risk assessment regarding an indication of “Management of multiple cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome” is negative.”

- Einwand:

Bei den meisten Adipösen kann es zu einer Aufwertung des Selbstwertgefühls kommen bei Gewichtsabnahme, das hinreicht bis zur Depressivität und mangelnden sozialen Funktionen.

Stellungnahme GBA:

Klinische Studien, die belegen, dass das Selbstwertgefühl gesteigert wird und psychosoziale Funktionen zunehmen sowie die Depressivität abnimmt, wurden nicht vorgelegt. Darauf hinzuweisen bleibt, dass Rimonabant bei 3,2 % der Patienten zu depressiven Störungen führt.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Bei über 80 % der Betroffenen mit Übergewicht beziehungsweise Adipositas kommt es zu einer Manifestation einer diabetischen Stoffwechsellage.

Stellungnahme GBA:

Die EMA kommt in ihrer Bewertung dazu, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung im Hinblick auf übergewichtige Patienten mit Diabetes Typ 2 nicht besteht. Es bestehen andere Behandlungsmöglichkeiten für den Diabetes mellitus, vergleichende Studien liegen zurzeit nicht vor.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand:

Rimonabant ist kein Abmagerungsmittel. Keine nationale oder internationale Fachgesellschaft legt eine Leitlinie vor mit dem Therapieziel Abmagerung.

Stellungnahme GBA:

Bei Abmagerung handelt es sich um einen pathologischen Vorgang. Bekannt ist, dass Gewichtsreduktionen gegebenenfalls zu krankhaften Veränderungen führen mit Abmagerung im Sinne von Anorexia nervosa oder auch Bulimie. Ein Missbrauch von Medikamenten zur Gewichtsreduktion, auch Abführmittel bis hin zur Abmagerung,

wird beschrieben.⁴⁵ Der Einwand ist auch insofern völlig unverständlich, da nach einer Untersuchung von Blanck ungefähr ein Drittel aller Befragten, die gewichtsregulierende Arzneimittel einnehmen, nicht übergewichtig sind.⁴⁶

Beschluss:

Keine Änderung.

• Einwand:

Die Einstufung von Rimonabant als zentralwirksame Substanz ist vorschnell. Das Gleiche trifft auf die Einstufung in der Roten Liste unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler zu.

Stellungnahme GBA:

Die schwedische Zulassungsbehörde hat eine Einstufung unter zentralwirksame Adipositasmittel vorgenommen. Der vorläufige Vorschlag der WHO geht in die gleiche Richtung.

Die Gesellschaft selbst benennt keine weiterführenden diesbezüglichen Argumente.

Siehe auch Stellungnahme zu VFA-Einwand (13).

Beschluss:

Siehe Vorschlag zu VFA-Einwand (13): Keine Änderung.

45 Clasing, D.; Herpertz-Dahlmann, B.; Marx, K.: Die eßgestörte Athletin, in: Dtsch. Ärztebl. 94 (1997), S. A1998-A2002.

46 Blanck, H.M.; Khan, L.K.; Serdula, M.K.: Prescription weight loss pill use among Americans: patterns of pill use and lessons learned from the fen-phen market withdrawal, in: Prev. Med. 39 (2004), S. 1243-1248.

Anlage zur Auswertung der Stellungnahme des VFA

Vergleich verschiedener Mittel zur Gewichtsabnahme

Wirkstoff	Gewichtsverlust	HDL Cholesterin	Triglyceride
Orlistat	-3,5	-0,03	0,04
Sibutramin	-4,12	0,11	-0,17
Rimonabant	-4,8 bis 5,1	0,12	-0,23

In der Subpopulation mit Diabetes mellitus Typ 2

Wirkstoff	Gewichtsverlust	HbA1c
Orlistat	-2,03	-0,45
Sibutramin	-4,77	-0,54
Rimonabant	-3,9	-0,7

Sibutramin plus Diät versus Placebo plus Diät über 12 Monate.

Orlistat 360 mg plus Diät versus Placebo plus Diät über 12 Monate bzw. 24 Monate.

Rimonabant plus Diät versus Placebo plus Diät entnommen aus dem EPAR bzw. Fachinformation: In der Placebogruppe stieg der HbA_{1C} um 0,1 % und unter Rimonabant fiel er um 0,6 %.

Düsseldorf, den 17. Oktober 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Anhörungsberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln

5.2 Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel“

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Petra Nies

Telefon:
02241-9388-394

Telefax:
02241-9388-36

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

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
pn

Datum:
24.07.2006

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

Stellungnahmeverfahren im Rahmen der Änderung der Anlage 8 der AMR über den Ausschluss von Lifestyle-Arzneimitteln nach § 34 Abs. 1 Satz 7 n. F. SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 18. Juli 2006 beschlossen, das
Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage 8 der Arzneimittel-Richtlinie über den
Ausschluss von Lifestyle-Arzneimitteln nach § 34 Abs. 1 Satz 7 n. F. SGB V einzuleiten.

Sie erhalten Gelegenheit, im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a
SGB V bis zum

24.08.2006

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Vorlage der
Fachinformation(en) oder ggf. wissenschaftliche Literatur wie Studien, Leitlinien,
Konsensusergebnisse, die Sie im Volltext Ihrer Stellungnahme beifügen und ergänzen
Sie Ihre Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw.
Anlagenverzeichnisse.

Näheres zur Aufbereitung der Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse entnehmen Sie bitte
dem beigefügten Begleitblatt „Literaturverzeichnis“.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von:
AEV - Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK - Bundesverband, Bonn · BRK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum
Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK - Bundesverband, Bergisch Gladbach
Vereinsärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Anesthetisten Krankenkassen e.V., Siegburg

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form als Word-Datei (per Mail oder als CD-ROM) an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
e-mail: life-style@g-ba.de**

Ist dies nicht möglich, bitten wir um Zusendung der Papierform in dreifacher Ausfertigung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Petra Nies
Referentin

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, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	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>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</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>HTA-Doku- ment</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

Anhörungsverfahren zum Thema OTC/ Life-Style

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

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

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung Arzneimittel-Richtlinie/
AMR

in Anlage 8: Life-style Arzneimittel

Vom 18. Juli 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 beschlossen, die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [] (BAnz. S. [] []) durchzuführen:

- I. Die Übersicht in Anlage 8 über die nach Nr. 18 der Arzneimittel-Richtlinie ausgeschlossenen Fertigarzneimittel wird in der Tabelle „Abmagerungsmittel (zentral wirkend)“ um den Wirkstoff „Rimonabant“ ergänzt.
- II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 18. Juli 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

