

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der**  
**Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:**  
**Therapiehinweis zu Ezetimib**

Vom 19. Februar 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2009 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. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage 4 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

## **Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage 4 Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR**

Wirkstoff: Ezetimib (z. B. Ezetrol®, Inegy®)

**Beschluss vom:**

**In Kraft getreten am:**

**BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx**

### **☒ Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht,
- homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten,
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.

### **⇒ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Endpunktstudien die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.

Die Atherosklerose ist bedingt durch zahlreiche nur zum Teil bekannte Risikofaktoren. Strategien zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse sollten daher nicht auf einzelne Faktoren fokussieren. Die Hypercholesterinämie ist ein wichtiger Faktor, dennoch wurde in Anbetracht der großen Zahl an entsprechenden klinischen Prüfungen nur in wenigen Studien in der Sekundärprävention eine signifikante Reduktion harter klinischer Endpunkte gezeigt. Ein klinisch relevanter Nutzen besteht nur bei sehr hohem

kardiovaskulärem Risiko (zu erwartende Ereignisrate über 20% in 10 Jahren auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren [z.B. Leitlinien der AKDÄ]). Andererseits wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg bis 40 mg) allein die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert.

Für Ezetimib allein und in Kombination liegen keine harten Endpunkte erfassende Studien vor.

Bezüglich des Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Therapien werden zwei verschiedene Strategien angewandt:

1. LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte
2. Strategie der festen Dosis

Zwar ist in epidemiologischen Studien das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso geringer, je niedriger der LDL-Cholesterinspiegel ist. Cholesterinwerte sind aber Surrogatparameter mit begrenztem Aussagewert. Entscheidend ist, inwieweit Herzinfarkte, Schlaganfälle und dadurch bedingte Todesfälle reduziert werden.

Diese Einschränkung wird durch die Studienlage bestätigt: In den Zulassungsstudien wurde eine feste Dosis eines oder mehrerer Wirkstoffe gegeben. Selbst unter Studienbedingungen erreichten weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer die heute empfohlenen Zielwerte. Eine Titrierungsstrategie, wie sie in vielen aktuellen Leitlinien empfohlen wird, wurde in keiner der großen Lipidsenkerstudien durchgeführt. Ein Beleg für den Nutzen einer derartigen Therapie fehlt!

Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die ein hohes Risiko für Ereignisse haben, siehe oben.

Damit ist für eine wirtschaftliche Verordnung neben dem oben genannten zu fordern, dass bei den Patienten

- eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt oder
- das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist oder
- eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.

## ⇒ Kosten

Wirkstoff	Dosierung/d	Tagestherapie- kosten*	Jahrestherapie- kosten
Ezetimib	10 mg	1,76 €	642 €
Ezetimib/ Simvastatin (Kombinationspräparat)	10 mg/ 10mg	1,83 €	668 €
	10 mg/ 20 mg	2,05 €	748 €
	10 mg/ 40 mg	2,38 €	869 €
	10 mg/ 80 mg	2,51 €	916 €
Simvastatin	10 mg	0,26 €	95 €
	20 mg	0,34 €	124 €
	40 mg	0,50 €	183 €
	80 mg	0,74 €	270 €
Pravastatin	10 mg – 40 mg	0,26 € – 0,50 €	95 € – 183 €
Fluvastatin	20 mg – 80 mg	0,23 € – 0,48 €	84 € – 175 €
Lovastatin	10 mg – 40 mg	0,26 € – 0,52 €	95 € – 190 €
Atorvastatin	10 mg – 80 mg	0,26 € – 0,76 €	95 € – 277 €
Fenofibrat	200 mg – 300 mg	0,48 € – 0,62 €	175 € – 226 €
Bezafibrat	400 mg	0,36 €	131 €
Gemfibrozil	900 mg – 1200 mg	0,44 € – 0,63 €	161 € – 230 €
Colestyramin	4,0 – 24 gr.	0,67 € – 4,02 €	245 € – 1467 €
Nikotinsäure	1000 mg – 2000 mg	1,01 € – 2,02 €	369 € – 737 €

- Berechnungsgrundlage N3-Packungen auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden.
- Es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

Stand 01.08.08 Lauer-Taxe

Die Tagestherapiekosten der fixen Kombination von Ezetimib und Simvastatin zur freien Kombination der Einzelstoffe führt unter Berücksichtigung der Festbeträge von Simvastatin und von N3-Packungen zu den tabellarisch dargestellten Differenzen. Allerdings ist zu beachten, dass Simvastatin meistens preiswerter, unter Festbetrag, angeboten wird. Ein aktueller Preisvergleich für jede Wirkstärke von Simvastatin ist anzuraten, sofern die fixe Kombination nicht unter Patienten individuellen Aspekten aus medizinischer Sicht unverzichtbar ist.

In der Regel ist die freie Kombination der Wirkstoffe kostengünstiger als die Fixkombination.

## ⇒ Wirkungen

Ezetimib wirkt lipidsenkend durch selektive Hemmung der intestinalen Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen und reduziert die endogene Cholesterinsynthese. Es senkt erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden, non-HDL-Cholesterin und erhöht den HDL-Cholesterinwert durch die duale Hemmung der Cholesterinresorption und -synthese.

Das molekulare Ziel von Ezetimib ist der Steroltransporter, das Niemann-Pick-C1-Like1-(NPC1L1-)Protein, der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt.

Statine dagegen reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber. Werden die Wirkstoffe kombiniert, führen die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung.

## ⇒ Wirksamkeit

Eine zusätzliche LDL-C-Reduktion von zirka 13,9 % (95%-CI 14,90; 12,98,  $p < 0,00001$ ) und des Gesamtcholesterins von 10,36 % (95%-CI 11,9; 9,63,  $p < 0,00001$ ) wird durch die Kombination von Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zur alleinigen Statinbehandlung erreicht. Demgegenüber führt eine Verdoppelung der Statindosis lediglich zu einer weiteren Reduktion des LDL von ungefähr 6 % bis 8 %.

Studien, die Effekte auf die Mortalität oder Morbidität untersuchten, sind zu Ezetimib nicht publiziert. Angesichts des Fehlens von Endpunktstudien finden sich veröffentlichte Studien mit einer Dauer von  $> 12$  Wochen lediglich zu Surrogatparametern. Sie zeigen, dass Ezetimib effektiv LDL-C und Gesamt-LDL senkt.

In der ENHANCE-Studie wurde Ezetimib 10 mg plus Simvastatin 80 mg gegen 80 mg Simvastatin geprüft. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Intimadicke der Carotis. Für die Kombinationstherapie betrug der Wert 0,0111 mm und für die Monotherapie mit

Simvastatin 0,0058 mm, Differenz 0,053 mm. Der p-Wert war mit 0,29 nach 24 Wochen nicht signifikant, obgleich auch in dieser Studie ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die LDL-Werte gesehen wurde ( $192,7 \pm 60,3$  mg/dl versus  $141,3 \pm 52,6$  mg/dl; Gruppenunterschied 16,5 %,  $p < 0,01$ ) sowie signifikante Gruppenunterschiede für Triglyceride und CRP von 6,6 % und 25,7 %. Auch diese Studie war weder gepowert noch konzipiert, um klinische Endpunkte zu untersuchen.

Die Intimadicke ist gleichfalls nur ein Surrogatparameter.

## ⇒ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Ezetimib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile, ebenso in der Schwangerschaft und Stillzeit. Das Gleiche gilt für Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung der Serum-Transaminasen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lactasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen. Alle Patienten, die auf Ezetimib eingestellt werden, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Eine Therapie mit Ezetimib ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Die Ciclosporinkonzentrationen sollten überwacht werden.

Bei Gabe von Ezetimib zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans, oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen.

Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib sollte der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin verkleinerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib um zirka 55 %. Die gesteigerte Senkung des LDL-

Cholesterins durch Hinzufügen von Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden.

Die Einnahme von Ezetimib sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

In klinischen Studien über 8 bis 14 Wochen wurden 3.366 Patienten mit 10 mg Ezetimib allein, zusammen mit einem Statin oder mit Fenofibrat (185 Patienten) behandelt. Nebenwirkungen waren normalerweise leicht ausgeprägt und von vorübergehender Natur.

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gem. § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess