

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung
eines Beschlusses** [1449 A]
**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
in Anlage IV:
Therapiehinweis zu Ezetimib
Vom 17. Dezember 2009**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2009 (BAnz. S. 996), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage IV nach § 17 AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

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

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zur 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,
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.

Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zur 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.

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Endpunktstudien zu Ezetimib, 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 oder bei bereits bestehender vaskulärer Erkrankung [KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK]). Andererseits wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg bis 40 mg) allein die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert.

Für Ezetimib allein und in Kombination liegen keine harte Endpunkte erfassenden 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 zur Erreichung der Zielwerte, wie sie in vielen aktuellen Leitlinien empfohlen wird, wurde in keiner der großen Lipidsenkerstudien direkt vergleichend randomisiert geprüft. 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 das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder
- 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	Tagestherapiekosten*)	Jahrestherapiekosten
Ezetimib	10 mg	1,94 €	707 €
Ezetimib/Simvastatin (Kombinationspräparat)	10 mg/10 mg	1,83 €	669 €
	10 mg/20 mg	2,05 €	748 €
	10 mg/40 mg	2,38 €	868 €
	10 mg/80 mg	2,51 €	915 €
Simvastatin	10 mg	0,26 €	96 €
	20 mg	0,34 €	124 €
	40 mg	0,50 €	183 €
	80 mg	0,74 €	271 €
Pravastatin	10–40 mg	0,26–0,50 €	96–183 €
Fluvastatin	20–80 mg	0,23–0,48 €	85–176 €
Lovastatin	10–40 mg	0,26–0,52 €	96–190 €
Atorvastatin	10–80 mg	0,26–0,76 €	96–276 €
Fenofibrat	200–300 mg	0,48–0,61 €	175–225 €
Bezafibrat	400 mg	0,36 €	133 €
Gemfibrozil	900–1 200 mg	0,44–0,63 €	162–229 €
Colestyramin	4,0–24 gr.	0,67–4,00 €	244–1 459 €
Nikotinsäure	1 000–2 000 mg	1,10–2,19 €	401–801 €

*) Berechnungsgrundlage N3-Packungen auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden.

Es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

Preisstand (Lauertaxe): 1. Februar 2010

Die Tagestherapiekosten der fixen Kombination von Ezetimib und Simvastatin im Vergleich 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 patientenindividuellen 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.

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 untersuchen, 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 Monaten 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 der Arzneimittel, ebenso in der Schwangerschaft und Stillzeit. Das Gleiche gilt für Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung der Serumtransaminasen.

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 3366 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.

II.

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

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

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
H e s s