

Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IV

Therapiehinweis zu Ezetimib

Vom 17. Dezember 2009

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	7
5.	Anhang	16
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen	20
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	23
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	53
3.	Auswertung der Stellungnahmen	54
3.1	Teil 1 – Würdigung der fachlichen Einwände	54
3.1.1	Stellungnahme der Firmen Essex und MSD vom 14.04.2009 zum Therapiehinweis zu Ezetimib	54
3.1.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. vom 09.04.2009	141

3.1.3	Stellungnahme Prof. Dr. D. Müller-Wieland vom 14.04.2009 zum Therapiehinweis zu Ezetimib	152
3.2	Teil 2 – Würdigung der rechtlichen Einwände	153
3.2.1	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. zum Therapiehinweis zu Ezetimib	153
3.2.2	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. zum Therapiehinweis zu Ezetimib	158
3.2.3	Stellungnahme der Firmen MSD Sharp & Dohme GmbH und Essex Pharma GmbH zum Therapiehinweis zu Ezetimib	162

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses am 14. Februar 2008 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Ezetimib vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In den Sitzungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 9. Dezember 2008, 13. Januar 2009 und 10. Februar 2009 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Ezetimib beraten. Eine Umstellung der Gliederung des Therapiehinweises wurde dahingehend durchgeführt, dass an erster Stelle ein Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ stehen soll. Damit entfällt der Abschnitt „Indikationen“. Diese Gliederung wird in zukünftigen Therapiehinweisen beibehalten.

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wird konsentiert.

Der G-BA beschließt am 19. Februar 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV:

- Die Anlage IV nach §17 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Ezetimib gemäß Anlage ergänzt.

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Ezetimib im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 10. November 2009 abschließend beraten. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ spricht sich gegenüber dem G-BA für eine Ergänzung der Anlage IV nach §17 der Arzneimittel-Richtlinie um den Therapiehinweis zu Ezetimib aus.

2.1 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der Stellungnahmen haben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises zu Ezetimib ergeben:

1. Zugelassene Anwendungsgebiete:

Es wurde die Indikation „homozygote familiäre Sitosterinämie“ unter „Zugelassene Anwendungsgebiete“ mit folgender Formulierung aufgenommen:

„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, und
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.“

2. Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- a) Es wurde folgende Formulierung um „oder bei bereits bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)“ ergänzt:

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)).

- b) Es wurde die zugelassene homozygote familiäre Sitosterinämie unter den Ausnahmen in den „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ mit folgender Formulierung aufgenommen:

„Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder ...“

3. Wirksamkeit

In folgender Formulierung wurde das Wort „Wochen“ durch „Monate“ ersetzt:

„Der p-Wert war mit 0,29 nach 24 Monaten nicht signifikant.“

Darüber hinaus wurde unter dem Punkt „Wirkungen“ der zweite Halbsatz des ersten Satzes gestrichen, da die Wirkungsweise von Ezetemib als Monopräparat dargestellt wird.

Weiterhin wurden kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen, die die jeweiligen Aussagen verdeutlichen.

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Ablauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	14.02.2008	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
Sitzungen UA „Arzneimittel“	09.12.2008 13.01.2009	Beratung des Therapiehinweises
Sitzung UA „Arzneimittel“	10.02.2009	Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungsverfahren
Sitzung des Plenums des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 1 SGB V	19.02.2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungsverfahren
Sitzung des UA „Arzneimittel“	10.11.2009	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises
Sitzung des Plenums	17.12.2009	Beschluss zur Ergänzung der Anlage IV der AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss
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 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage IV

Therapiehinweise nach § 17 AM-RL

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

Beschluss vom: 17.12.2009

In Kraft getreten am: 24.03.2010

BAnz. 2010, Nr. 45 vom 23.03.2010, S. 1090

☒ 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,
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.

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.

☒ 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	Tagestherapie- kosten*	Jahrestherapie- kosten
Ezetimib	10 mg	1,94 €	707 €
Ezetimib/ Simvastatin (Kombinationspräparat)	10 mg/ 10mg	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 €

Wirkstoff	Dosierung/d	Tagestherapie- kosten*	Jahrestherapie- kosten
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 – 1200 mg	0,44 – 0,63 €	162 – 229 €
Colestyramin	4,0 – 24 gr.	0,67 – 4,00 €	244 – 1459 €
Nikotinsäure	1000–2000 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 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 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 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.

- 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

Hess

5. Anhang

5.1. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original:			
Kopie:			
Eingang: 22. Feb. 2010			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
Recht	FB-Med.	BEARBEITET VON	REFERAT

HAUSANSCHRIFT
POSTANSCHRIFT

213
Walter Schmitz

Rochusstraße 1, 53123 Bonn
53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Vorab per Fax: 030 - 275838105

Bonn, 18. Februar 2010
AZ 213 - 44746 - 1

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.12.2009
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IV:
Therapiehinweis zu Ezetimib**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 17.12.2009 zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbucher

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr.45 (S.1090) vom 23.03.2010

■ Bundesministerium für Gesundheit

[1449 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
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	900–1200 mg	0,44–0,63 €	162–229 €
Colestyramin	4,0–24 gr.	0,67–4,00 €	244–1459 €
Nikotinsäure	1000–2000 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 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 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
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche wurde wie folgt durchgeführt:

Datenbanken: Medline, EMBASE, Controlled Trials

Anbieter: STN (Medline und EMBASE), DIMDI (Controlled Trials)

Datum: 04. April 2008 (STN),
08. April 2008 (DIMDI)

Strategie:

STN:

s EZETIMIBE/BI

s EZETROL/BI

s AZETIDINES/BI

s VYTORIN/BI

s INEGY/BI

s s I1 or I2 or I3 or I4 or I5

s I6 and human

s I7 and (trial or study)

s I8 not review?

s I8 and (randomized controlled trial?)

DIMDI: Ezetimibe

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach dem im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA) von hoher methodischer Qualität in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	Hypercholestrinämie	andere Erkrankungen als Hypercholestrinämie
Studiendesign	RCT	placebokontrollierte Studien (außer wenn Zielparameter Morbidität oder Mortalität); nicht randomisierte Studien Subgruppen Analysen; Metaanalysen Reviews Dosisfindungsstudien in vitro-Studien tierexperimentelle Studien Post hoc Auswertungen pharmakoökonomische Analysen und Studien
Interventionsgruppe	Ezetimib 10mg/ d als Monotherapie Ezetimib in Kombination mit Simvastatin 10, 20, 40, 80 mg	andere Wirkstoffe andere Anwendungen als in der Fachinformation vorgegeben
Vergleichsintervention	Ezetimib mono mit zugelassenen Lipidsenker in zugelassener Anwendung ¹	

¹ „zugelassen“ bezieht sich auf Deutschland

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	Ezetimib Kombination (mit Simvastatin) mit zugelassenem Statin in zugelassener Anwendung Ezetimib mono oder Kombination mit Placebo wenn Zielparame-ter Morbidität oder Mortali-tät	
Beobachtungsdauer und Randomisierung	Dauer der Beobachtung nach Randomisierung (ohne Wash out Phase) 24 Wochen, falls keine zu finden 12 Wochen	
Endpunkte	Morbidität oder Mortalität bei Placebostudien, sonst nicht beschränkt	
Sprache	nicht eingeschränkt	
sonstiges		Schwangerschaft und Stillzeit Kinder unter 10 Jahren

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Pla-nungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Ezetimib umgesetzt:

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

☒ **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,
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.

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 [9;12].

⇒ **Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor [9;12].

Die Atherosklerose ist bedingt durch zahlreiche nur zum Teil bekannte Risikofaktoren. Strategien zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse sollten daher nicht auf einzelne Faktoren fokussieren [13;21]. 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 [21]. 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 [20;27] 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 [11].

Für Ezetimib allein und in Kombination liegen keine harte Endpunkte erfassenden Studien vor [1].

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

1. LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte [18;19;22]
2. Strategie der festen Dosis [19;29].

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 [8].

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 [6;23]. Eine Titrierungsstrategie zur Erreichung der Zielwerte, wie sie in vielen aktuellen Leitlinien [20;21] empfohlen wird, wurde in keiner der großen Lipidsenkerstudien direkt vergleichend randomisiert geprüft. Ein Beleg für den Nutzen einer derartigen Therapie fehlt [21].

Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei de-

nen 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	1,76 €	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 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 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.

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 [9;12;16;33].

⇒ 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 [1]. Demgegenüber führt eine Verdoppe-

lung der Statindosis lediglich zu einer weiteren Reduktion des LDL von ungefähr 6 % bis 8 % [19].

Studien, die Effekte auf die Mortalität oder Morbidität untersuchten, sind zu Ezetimib nicht publiziert [1;34]. 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 [2;3;5;10;14;15;17;24;25;26;28].

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 [7;4;13;30].

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 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 ent-

wickelten, 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 [9;12].

Literatur zur Erstellung eines Therapiehinweises

1. Ara, R.; Tumur, I.; Pandor, A. et al.: Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation, Stand: Mai 2008, Health Technology Assessment 12 (2008) 21.
2. Ballantyne, C.M.; Blazing, M.A.; King, T.R. et al.: Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia, in: Am. J. Cardiol. 93 (2004), S. 1487-1494.
3. Bays, H.E.; Ose, L.; Fraser, N. et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia, in: Clin. Ther. 26 (2004), S. 1758-1773.
4. Brown, B.G.; Taylor, A.J.: Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe?, in: N. Engl. J. Med. 358 (2008), S. 1504-1507.
5. Davidson, M.H.; McGarry, T.; Bettis, R. et al.: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia, in: J. Am. Coll. Cardiol. 40 (2002), S. 2125-2134.
6. Downs, J.R.; Clearfield, M.; Weis, S. et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, in: JAMA 279 (1998), S. 1615-1622.
7. Drazen, J.M.; Jarcho, J.A.; Morrissey, S. et al.: Cholesterol lowering and ezetimibe, in: N. Engl. J. Med. 358 (2008), S. 1507-1508.
8. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, CPMP/EWP/3020/03, Stand: 29.07.2004,

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/302003en.pdf>
[08.08.2008].

9. Ezetrol® 10 mg Tabletten, Fachinformation der Firma MSD/Essex pharma, Stand: November 2006.
10. Goldberg, A.C.; Sapre, A.; Liu, J. et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, in: Mayo Clin. Proc. 79 (2004), S. 620-629.
11. Heart Protection Study Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial, in: Lancet 360 (2002), S. 7-22.
12. Inegy®, Fachinformation der Firma MSD/Essex pharma, Stand: März 2007.
13. Jackson, G.: ENHANCE: food for the ostriches, in: Int. J. Clin. Pract. 62 (2008), S. 667-668.
14. Kastelein, J.J.; Akdim, F.; Stroes, E.S. et al.: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia, in: N. Engl. J. Med. 358 (2008), S. 1431-1443.
15. Kastelein, J.J.; Sager, P.T.; de Groot, E. et al.: Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial, in: Am. Heart J. 149 (2005), S. 234-239.
16. Knopp, R.H.; Gitter, H.; Truitt, T. et al.: Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia, in: Eur. Heart J. 24 (2003), S. 729-741.
17. Masana, L.; Mata, P.; Gagné, C. et al.: Long-term safety and tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized,

- double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study, in: Clin. Ther. 27 (2005), S. 174-184.
18. McBride, P.; Schrott, H.G.; Plane, M.B. et al.: Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for patients with coronary heart disease, in: Arch. Intern. Med. 158 (1998), S. 1238-1244.
 19. National Institute for Health and Clinical Excellence: Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia, NICE technology appraisal guidance 132, Stand: November 2007, <http://www.nice.org.uk/TA132> [08.08.2008].
 20. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): executive summary, NIH Publication No. 01-3670, Stand: Mai 2001, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf> [08.08.2008].
 21. Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische KHK; Langfassung, Version 1.8, Stand: April 2008, <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de> [08.08.2008].
 22. Pearson, T.A.; Laurora, I.; Chu, H. et al.: The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals, in: Arch. Intern. Med. 160 (2000), S. 459-467.
 23. Peterson, E.D.; Wang, T.Y.: The great debate of 2008 - how low to go in preventive cardiology, in: JAMA 299 (2008), S. 1718-1720.
 24. Rodney, R.A.; Sugimoto, D.; Wagman, B. et al.: Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in African-American patients with primary hypercholesterolemia, in: J. Natl. Med. Assoc. 98 (2006), S. 772-778.
 25. Roeters van Lennep, H.; Liem, A.H.; Dunselmann, P.H. et al.: The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to

- ezetimibe/simvastatin: results of the EASEGO study, in: *Curr. Med. Res. Opin.* 24 (2008), S. 685-694.
26. Sager, P.T.; Melani L.; Lipka, L. et al.: Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein, in: *Am. J. Cardiol.* 92 (2003), S. 1414-1418.
 27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline, Nr. 97, Stand: Februar 2007, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf> [08.08.2008].
 28. Shankar, P.K.; Bhat, R.; Prabhu, M. et al.: Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of simvastatin plus ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: results of a multicentric trial from India, in: *J. Clin. Lipidol.* 1 (2007), S. 264-270.
 29. Shepherd, J.: Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs, in: *Lancet* 359 (2002), S. 2271-2273.
 30. Stein, E.A.: After ENHANCE - is more LDL cholesterol lowering still better?, in: *Clin. Chem.* 54 (2008), S. 940-942.
 31. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor), Stand: 25.01.2008, http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin.htm [08.08.2008].
 32. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.: Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079524.htm> [10.09.2009]

33. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Zetia (ezetimibe) Tablets, Company: MSP Singapore Company, LLC, Application No.: 21445, Approval Date: 10/25/02, http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21445_Zetia.htm [08.08.2008].
34. UK Medicines Information: Inegy® (Ezetimibe/Simvastatin), Stand: Juli 2005, New Medicines Profile Issue No. 05/09, <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/InegyNMP0705.pdf> [08.08.2008].

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 42 (S. 986) vom 18.03.2009).

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Regina Skavron
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 938827

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
regina.skavron@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
rs

Datum:
16.03.2009

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweis nach Nr. 14 AMR zu „Ezetimib“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu einem Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Ezetimib“

einzuleiten.

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

15. April 2009

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

In dem zur Stellungnahme gegebenen Therapiehinweis hat sich die Gliederung der Abschnitte verändert. Zu Beginn des Therapiehinweises steht nun der Abschnitt „Zugelassene Indikationen“. Diese Gliederung wird in zukünftigen Therapiehinweisen beibehalten.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

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. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

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

Mit **freundlichen** Grüßen

i. A. Dr. Regina Skavron
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

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise

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:	

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. jxxx, Nr. xxx vom tt.mm.jxxx, 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

2

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

5

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

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

Vom 19. Februar 2009

Inhaltsverzeichnis

.	Rechtsgrundlagen	2
.	Eckpunkte der Entscheidung	2
.	Verfahrensablauf	3
.	Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises	4

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses am 14. Februar 2008 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Ezetimib vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In den Sitzungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 9. Dezember 2008, 13. Januar 2009 und 10. Februar 2009 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Ezetimib beraten. Eine Umstellung der Gliederung des Therapiehinweises wurde dahingehend durchgeführt, dass an erster Stelle ein Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ stehen soll. Damit entfällt der Abschnitt „Indikationen“. Diese Gliederung wird in zukünftigen Therapiehinweisen beibehalten.

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wird konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Ezetimib gemäß Anlage ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
47. Sitzung UA „Arzneimittel“	14.02.2008	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
3. und 4. Sitzung UA „Arzneimittel“	09.12.2008 13.1.2009	Beratung des Therapiehinweises
5. Sitzung UA „Arzneimittel“	10.2.2009	Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
8. Sitzung des Plenums des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 1 SGB V	19.02.2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Ara, R.; Tumor, I.; Pandor, A. et al.: Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation, Stand: Mai 2008, Health Technology Assessment 12 (2008) 21.
2. Ballantyne, C.M.; Blazing, M.A.; King, T.R. et al.: Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia, in: Am. J. Cardiol. 93 (2004), S. 1487-1494.
3. Bays, H.E.; Ose, L.; Fraser, N. et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia, in: Clin. Ther. 26 (2004), S. 1758-1773.
4. Brown, B.G.; Taylor, A.J.: Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe?, in: N. Engl. J. Med. 358 (2008), S. 1504-1507.
5. Davidson, M.H.; McGarry, T.; Bettis, R. et al.: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia, in: J. Am. Coll. Cardiol. 40 (2002), S. 2125-2134.
6. Downs, J.R.; Clearfield, M.; Weis, S. et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, in: JAMA 279 (1998), S. 1615-1622.
7. Drazen, J.M.; Jarcho, J.A.; Morrissey, S. et al.: Cholesterol lowering and ezetimibe, in: N. Engl. J. Med. 358 (2008), S. 1507-1508.
8. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, CPMP/EWP/3020/03, Stand: 29.07.2004, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/302003en.pdf> [08.08.2008].

9. Ezetrol® 10 mg Tabletten, Fachinformation der Firma MSD/Essex pharma, Stand: November 2006.
10. Goldberg, A.C.; Sapre, A.; Liu, J. et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, in: Mayo Clin. Proc. 79 (2004), S. 620-629.
11. Heart Protection Study Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial, in: Lancet 360 (2002), S. 7-22.
12. Inegy®, Fachinformation der Firma MSD/Essex pharma, Stand: März 2007.
13. Jackson, G.: ENHANCE: food for the ostriches, in: Int. J. Clin. Pract. 62 (2008), S. 667-668.
14. Kastelein, J.J.; Akdim, F.; Stroes, E.S. et al.: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia, in: N. Engl. J. Med. 358 (2008), S. 1431-1443.
15. Kastelein, J.J.; Sager, P.T.; de Groot, E. et al.: Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial, in: Am. Heart J. 149 (2005), S. 234-239.
16. Knopp, R.H.; Gitter, H.; Truitt, T. et al.: Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia, in: Eur. Heart J. 24 (2003), S. 729-741.
17. Masana, L.; Mata, P.; Gagné, C. et al.: Long-term safety and tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study, in: Clin. Ther. 27 (2005), S. 174-184.
18. McBride, P.; Schrott, H.G.; Plane, M.B. et al.: Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for pa-

- tients with coronary heart disease, in: Arch. Intern. Med. 158 (1998), S. 1238-1244.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence: Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia, NICE technology appraisal guidance 132, Stand: November 2007, <http://www.nice.org.uk/TA132> [08.08.2008].
 20. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): execute summary, NIH Publication No. 01-3670, Stand: Mai 2001, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf> [08.08.2008].
 21. Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische KHK; Langfassung, Version 1.8, Stand: April 2008, <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de> [08.08.2008].
 22. Pearson, T.A.; Laurora, I.; Chu, H. et al.: The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals, in: Arch. Intern. Med. 160 (2000), S. 459-467.
 23. Peterson, E.D.; Wang, T.Y.: The great debate of 2008 - how low to go in preventive cardiology, in: JAMA 299 (2008), S. 1718-1720.
 24. Rodney, R.A.; Sugimoto, D.; Wagman, B. et al.: Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in African-American patients with primary hypercholesterolemia, in: J. Natl. Med. Assoc. 98 (2006), S. 772-778.
 25. Roeters van Lennep, H.; Liem, A.H.; Dunselmann, P.H. et al.: The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to ezetimibe/simvastatin: results of the EASEGO study, in: Curr. Med. Res. Opin. 24 (2008), S. 685-694.
 26. Sager, P.T.; Melani L.; Lipka, L. et al.: Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein, in: Am. J. Cardiol. 92 (2003), S. 1414-1418.

27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline, Nr. 97, Stand: Februar 2007, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf> [08.08.2008].
28. Shankar, P.K.; Bhat, R.; Prabhu, M. et al.: Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of simvastatin plus ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: results of a multicentric trial from India, in: J. Clin. Lipidol. 1 (2007), S. 264-270.
29. Shepherd, J.: Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs, in: Lancet 359 (2002), S. 2271-2273.
30. Stein, E.A.: After ENHANCE - is more LDL cholesterol lowering still better?, in: Clin. Chem. 54 (2008), S. 940-942.
31. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor), Stand: 25.01.2008, http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin.htm [08.08.2008].
32. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Zetia (ezetimibe) Tablets, Company: MSP Singapore Company, LLC, Application No.: 21445, Approval Date: 10/25/02, http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21445_Zetia.htm [08.08.2008].
33. UK Medicines Information: Inegy® (Ezetimibe/Simvastatin), Stand: Juli 2005, New Medicines Profile Issue No. 05/09, <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/InegyNMP0705.pdf> [08.08.2008].

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	14.04.2009
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)	14.04.2009
Essex Pharma GmbH und MSD SHARP & DOHME GMBH	14.04.2009
Institut für Diabetologische Versorgungsforschung	15.04.2009
Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.	14.04.2009

3. Auswertung der Stellungnahmen

Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen zur Änderung der AMR: Ergänzung der Anlage IV um den Therapiehinweis zu Ezetimib

3.1 Teil 1 – Würdigung der fachlichen Einwände

3.1.1 Stellungnahme der Firmen Essex und MSD vom 14.04.2009 zum Therapiehinweis zu Ezetimib

I. Vorbemerkung

1. Einwand

Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 19. Februar 2009 zur Einleitung eines Therapiehinweises nach Nr. 14 AMR als Anlage 4 zum Wirkstoff Ezetimib (nachfolgend „Therapiehinweis“) wurde am 26. Februar 2009 auf der Website des GBA ohne Angabe einer Frist zur Einreichung von Stellungnahmen, ohne „Tragende Gründe“ und ohne Angabe der Stellungnahmeberechtigten veröffentlicht. Die „Tragenden Gründe“ wurden am 09.03.2009 auf der Webseite des GBA veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 16.03.2009 sowie mit Schreiben vom 16.03.2009 an „Die Stellungnahmeberechtigten gemäß § 92 Abs. 3a SGB V“ hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) das Stellungnahmeverfahren zum Entwurf des Therapiehinweises eingeleitet und zugleich den Entwurf des Therapiehinweises von seiner Website entfernt. Dieser wurde jedoch später wieder der Website hinzugefügt. Die nach Auffassung des GBA Stellungnahmeberechtigten wurden in der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, jedoch nicht im Anschreiben oder in den „Tragenden Gründen“ näher spezifiziert.

Die Firmen MSD SHARP & DOHME GMBH und Essex Pharma GmbH vertreiben gemeinsam die Arzneimittel EZETROL[®] (Wirkstoff Ezetimib) und INEGY[®] (Wirkstoffe Ezetimib und Simvastatin). Sie sind daher gemäß § 92 Abs. 3a SGB V als betroffene pharmazeutische Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt.

Stellungnahme

Der Stellungnehmer hat zutreffend bemerkt, dass der Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zum Therapiehinweis zu Ezetimib am 19. Februar 2009 durch das Plenum des G-BA gefasst wurde. Das Stellungnahmeverfahren wurde mit Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 18.03.2009 sowie mit Schreiben vom 16.03.2009 an die „Stellungnahmeberechtigten gemäß § 92 Abs. 3a SGB V“ eingeleitet.

Die Stellungnahmeberechtigten gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wurden durch den Beschluss „Bestimmung der Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V“ vom 19. Februar 2009 bestimmt. Dieser Beschluss wurde im Bundesanzeiger am 17. April 2009 veröffentlicht. Um sicher zu stellen, dass betroffene pharmazeutische Unternehmer, die nicht in einem Verband organisiert sind, über das Stellungnahmeverfahren informiert werden, wird die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Die Firmen MSD SHARP & DOHME GMBH und Essex Pharma GmbH sind als betroffene pharmazeutische Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt und wurden sowohl über den Verband forschender Arzneimittelhersteller als auch über die Bundesanzeiger-Veröffentlichung über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens ordentlich informiert.

Die reguläre Frist zur Abgabe einer Stellungnahme beträgt 4 Wochen und beginnt mit Veröffentlichung im Bundesanzeiger sowie mit der Übersendung des Anschreibens, des Beschlusses und der tragenden Gründen an die Verbände. So wurde mit Schreiben vom 16.03.2009 bzw. BAnz-Veröffentlichung vom 18. März 2009 eine Frist zur Abgabe einer Stellungnahme bis zum 15. April 2009 gegeben.

Eine Vorab-Veröffentlichung des Beschlusses und der tragenden Gründe auf der Webseite ist kein Teil des offiziellen Stellungnahmeverfahrens, sondern eine Information für die Öffentlichkeit. Die Informationen auf der Webseite des G-BA können (wie unter <http://www.g-ba.de/institution/sys/kontakt/disclaimer/> zu lesen ist) ohne vorherige Ankündigung jederzeit geändert oder aktualisiert werden. Soweit nicht ausdrücklich anderweitig erklärt, enthält die Web-Site des G-BA keinerlei Zusicherungen oder Gewährleistungen - sei es ausdrücklich oder stillschweigend - auch nicht hinsichtlich der Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der Informationen. Durch die Vorab-Veröffentlichung ist dem Stel-

lungnehmer kein Nachteil widerfahren. Im Gegenteil, der Stellungnehmer hatte sogar insgesamt mehr Zeit seine Stellungnahme vorzubereiten.

Beschluss

Keine Änderung

2. Einwand

Der Wirkstoff Ezetimib ist seit 2003 auf dem Markt, neuere Erkenntnisse, die gegen die Kostenübernahme durch das System der GKV sprechen könnten, sind nicht entstanden und hat auch der G-BA nicht geltend gemacht.

Seit 2005 läuft mit der Studie IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) eine große mehrjährige Endpunktstudie, die im Jahr 2012, nach Erreichen der notwendigen Zahl von 5250 Ereignissen abgeschlossen sein soll (Cannon et al. 2008). Erst nach Auswertung dieser Studie ist eine evidenzbasierte Bewertung des Nutzens von Ezetimib möglich.

Stellungnahme

Ezetrol wurde gemäß Fachinformation, Stand: November 2006, am 17.10.2002 zugelassen. Ezetrol enthält als Wirksubstanz ausschließlich Ezetimib.

Das Kombinationsarzneimittel Inegy, welches sowohl Ezetimib als auch Simvastatin enthält, wurde am 02.04.2004 gemäß Fachinformation, Stand: März 2007, zugelassen.

Die Verordnungen haben sich wie folgt entwickelt:

Der Arzneiverordnungs-Report 2005² gibt die DDD wie folgt an (Auszug aus Tabelle 35.3, S. 708):

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
...				
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetrol	Ezetimib	25,8	(+41,3)	1,64
Inegy	Ezetimib	12,3	(neu)	1,42
Simvastatin				
		38,2	(+108,7)	1,57

Demgegenüber finden sich im Arzneiverordnungs-Report 2008³ für das Jahr 2007 folgende Angaben (Auszug aus Tabelle 31.3, S. 653):

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
...				
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetrol	Ezetimib	27,0	(+9,3)	1,67
Inegy	Ezetimib	68,0	(+20,0)	2,16
Simvastatin				
		95,0	(+16,7)	2,02

² Schwabe, U.; Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2005 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. – Berlin : Springer, 2006.

³ Schwabe, U.; Paffrath, Dieter: Arzneiverordnungs-Report 2008 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. – Heidelberg : Springer Medizin, 2008.

In den GKV-Arzneimittel-Schnellinformationen (GAmSi) für das erste Quartal 2009 findet sich Inegy als Kombinationspräparat unter den 30 umsatzstärksten Arzneimitteln in großen KVen wie der KV Baden-Württemberg, der KV Nordrhein oder auch der KV Westfalen-Lippe. Insofern handelt es sich um ein umsatzstarkes Präparat. Dieser Umstand rechtfertigt allein, dass die Frage gestellt werden darf, ob die Kosten gerechtfertigt sind.

Zudem wurde im April 2008 im New England Journal of Medicine die so genannte ENHANCE-Studie mit dem Erstautor Kastelein publiziert.⁴ Die ENHANCE-Studie endete im April 2006 und wurde erst zwei Jahre später, im April 2008, publiziert. Die späte Publikation der ENHANCE-Studie wurde vielfach kritisiert, beispielsweise im BMJ im Januar 2008.⁵ In der Studie konnte kein signifikanter Vorteil für die Kombination von Ezetimib und Simvastatin gegenüber Simvastatin im Hinblick auf die Veränderung der Intima-media-Dicke nachgewiesen werden. Das Committee on Energy and Commerce des US Congress hat aufgrund der Verzögerung der Publikation eine Untersuchung der ENHANCE-Studie im Dezember 2007 eingeleitet. Darüber hinaus findet sich auf der Internetseite des Energy-Commerce-House, dass es neben der zeitlichen Verzögerung zusätzliche Fragen gibt, warum der Hersteller die Studie nicht zeitnah registriert hat und versucht hat, vor Publikation die Studienendpunkte zu verändern.⁶

Darüber hinaus wurde am 02.09.2008 im New England Journal of Medicine die so genannte SEAS-Studie⁷ veröffentlicht. Es handelt sich um eine randomisierte Doppelblindstudie an 1.873 Patienten mit Aortenstenose. Die Patienten erhielten entweder 40 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimib oder Placebo. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen, der kardiovaskulären Tod jeglicher Ursache, Aortenklappenersatz, nichttödlichen Myokardinfarkt, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris, Herzversagen, koronarer Aortenbypass, perkutane koronare Intervention und

4 Kastelein, J.J.P.; Akdim, F.; Stroes, E.S.G. et al.: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. In: New England Journal of Medicine 358 (2008), S. 1431–1443.

5 Lenzer, J.: Unreported cholesterol drug data released by company. In: BMJ 336 (2008), S. 180–181.

6 Committee on Energy and Commerce: Dingell, Stupak to continue ENHANCE trial investigation. Study results raise questions, show no benefit from brand-name drug. Pressemitteilung vom 14.01.2008. URL: http://energycommerce.house.gov/index.php?option=com_content&view=article&id=399&catid=17:benefits&Itemid=58 [06.08.2009].

7 Rossebo, A.B.; Pedersen, T.R.; Boman, K. et al.: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. In: New England Journal of Medicine 359 (2008), S. 1343–1356.

nichthämorrhagischen Apoplex beinhaltete. Im Ergebnis konnte keine signifikante Reduktion an Ereignissen für die Kombination von Simvastatin und Ezetimib im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Zu beachten ist, dass die Studie von Rossebo keine detaillierten Angaben in der Publikation zu LDL-Werten enthält, sondern lediglich zur Reduktion der LDL-Werte. Als Einschlusskriterium war die Hypercholesterinämie als zugelassenes Indikationsgebiet nicht aufgeführt. Unter den Nebenwirkungen ist beachtlich, dass Krebs häufiger unter der Ezetimib-Kombination mit Simvastatin auftrat (105 vs. 70, $p = 0,01$).

Insofern gab es sowohl medizinische Gründe als auch finanzielle Aspekte, sich mit dem Wirkstoff Ezetimib zu befassen.

Angesichts der oben benannten, jahrelang bestehenden Zulassung war auch davon auszugehen, dass harte Endpunkte belegt sein müssten.

Der Hersteller hebt in seiner Vorbemerkung darauf ab, dass die IMPROVE-IT-Studie 2012 die notwendigen Zahlen erreicht haben soll. Angesichts der langen Verlaufszeit bis zur Publikation von ENHANCE nimmt er nicht dazu Stellung, wann die Resultate der IMPROVE-IT-Studie publiziert sein werden.

Darüber hinaus bestätigt er indirekt, dass ein evidenzbasierter Beleg des Nutzens von Ezetimib zurzeit nicht vorliegt, da erst nach Auswertung der IMPROVE-IT-Studie eine evidenzbasierte Bewertung des Nutzens möglich sei.

Beschluss

Keine Änderung

II. Zusammenfassung

Siehe detaillierte Stellungnahme unten.

III. Medizinische Bewertung der LDL-Cholesterin-Senkung

III.I. Bedeutung des LDL-Cholesterins als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

3. Einwand

Der Therapiehinweis behauptet, ohne dafür Belege anzugeben, Cholesterinwerte seien Risikoparameter mit begrenztem Aussagewert.

Eine Senkung des LDL-Cholesterin reduziert bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und kann somit das Leben verlängern (Lind et al. 2004; Hendriksz et al. 2004; Naoumova et al. 2004; Salen et al. 2004; Salen et al. 2006; Brown und Goldstein 1986).

Darüber hinaus gibt es Studien zur Genetik (Cohen et al. 2006 und für Deutschland Linsel-Nitschke et al. 2008). Die Untersuchungen belegen eine kausale Beteiligung des LDL-Cholesterins an späteren Koronarereignissen und widersprechen insofern der Aussage, dass Cholesterinwerte nur von begrenztem Aussagewert sind.

Stellungnahme

Lind et al. 2004 (Zitat 61: Lind S, Olsson AG, Eriksson M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment. J Intern Med 2004;256:406-412):

Es handelt sich um eine Einzelfallkasuistik bei einem Patienten mit schwerer angeborener Hypercholesterinämie, die im Alter von 8 Jahren diagnostiziert wurde. Zusätzlich bestand eine Thalassaemia minor. Die Behandlung im Laufe der Jahre erfolgte mit Cholestyramin, Probucol, Plasmapherese, Atorvastatin, Ezetimib und Rosuvastatin. Im Alter von 15 Jahren betrug die Intimadicke 1,6 mm beziehungsweise 2,6 mm rechts beziehungsweise links (Normalwert bei Erwachsenen

< 0,7mm). Nach siebenjähriger Behandlung mit Statinen und LDL-Apherese reduzierte sie sich auf 0,7 beziehungsweise auf 1,3 mm.

Mit 23 Jahren entwickelte der Patient einen Non-Q-Wave-Myokardinfarkt.

Bewertung: Eine Einzelfallkasuistik, bei der eine Vielzahl von Behandlungsstrategien, unter anderem Ezetimib, eingesetzt wurden, die letztlich einen Herzinfarkt nicht verhindern konnten.

Hendriksz et al. 2004 (Zitat 50: Hendriksz CJ, Norbury G, Tabarah S et al. Homozygous hypercholesterolaemia and ezetimibe: a case report. *Acta Paediatr* 2004;93:280-282):

Es handelt sich um einen Einzelfallbericht eines indischen Kindes mit homozygoter Hypercholesterinämie. Klinische Outcomes werden nicht berichtet.

Bewertung: Die Verlässlichkeit von Einzelfallberichten ist eingeschränkt. Patientenrelevante Endpunkte werden nicht berichtet.

Naoumova et al. 2004 (Zitat 74: Naoumova RP, Thompson GR, Soutara AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin in Lipidology* 2004;15:413-422):

In dem Review wird als sicherste und verlässlichste Methode für Patienten mit schwerer homozygoter Hypercholesterinämie die LDL-Apherese angesehen, in Kombination mit potenten Statinen und neueren lipidmodifizierenden Arzneimitteln um LDL-Cholesterinwerte erheblich zu senken.

Bewertung: Es handelt sich um einen narrativen Review, der die Verordnung von Ezetimib bei homozygoter Hypercholesterinämie nicht stützt.

Salen et al. 2004 (Zitat 89: Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D et al. Ezetimibe Effectively Reduces Plasma Plant Sterols in Patients With Sitosterolemia. *Circulation* 2004;109:966-971):

Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblind randomisierte placebokontrollierte Studie bei Patienten mit Sitosterinämie. Nach einer dreiwöchigen Run-in-Phase wurden von 39 gescreenten Patienten 37 Patienten in einem Verhältnis von 4:1 randomisiert. 23 Zentren nahmen teil. Behandelt wurde

für acht Wochen mit Ezetimib 10 mg täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Sitosterolkonzentration (als Mittelwert der Messungen in Woche 6 und 8).

Unter Ezetimib 10 mg/Tag kam es zu einer Reduktion der Sitosterolkonzentration (Ausgangspunkt gegenüber Endpunkt) von -21 % ($p \leq 0,001$) und unter Placebo von 4,0 % Anstieg. Der Gruppenvergleich zeigte eine Differenz von -25 % (95%-CI -36,7 bis -13,2; $p < 0,001$). In die gleiche Richtung entwickelte sich der Campesterollevel. Die Achillessehnenstärke nahm unter Ezetimib gering mit -0,6 % ab und erhöhte sich um 8 % unter Placebo. Klinische Endpunkte werden nicht berichtet. Wie die Autoren selbst schreiben, ist unklar, ob Ezetimib in der Lage ist, die Komplikationen der Sitosterinämie, die Atherosklerose, Hämolyse und niedrige Thrombozyten beinhalten, rückgängig zu machen.

Bewertung: Keine Studie zu klinischen Endpunkten, allerdings handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild.

Salen et al. 2006 (Zitat 88: Salen G, Starc T, Sisk CM, Patel SB. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology* 2006 Jun;130(6):1853-7):

Einzelfallkasuistik zu einem 11-jährigen Mädchen mit Sitosterinämie. Sie erhielt über ein Jahr Ezetimib in einer Dosierung von 10mg/d zusätzlich zu einer Cholestyramin-Behandlung. Die Sitosterol- und Campesterolspiegel reduzierten sich um ungefähr 50 %. Die Xanthome an den Ellenbogen verschwanden komplett, die Thrombozyten stiegen an, vorab bestehende Geräusche über der Karotis und über dem Herzen verschwanden.

Bewertung: In der Kasuistik zeigte sich im Verlauf eine deutliche Besserung von Laborwerten und klinisch auch der Xanthelasmen. Insgesamt ein Einzelfallbericht mit reduzierter Belastbarkeit bezüglich klinischer Wirksamkeit von Ezetimib bei einer seltenen Erkrankung.

Brown und Goldstein 1986 (Zitat: 16: Brown M, Goldstein J. A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis. *Science* 232:34-47 (1986)):

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit (narrativer Review) und nicht um eine klinische Prüfung zu Ezetimib.

Cohen et al. 2006 (Zitat 24: Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264-1272):

Es handelt sich um eine prospektive Atherosklerose-Studie in vier amerikanischen Gemeinden. Es wurden über fünfzehn Jahre die Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung (Definition: Myokardinfarkt, tödliche KHK, koronare Revaskularisierung) bezüglich einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Sequenzvariation des Serinproteasegens PCSK9 untersucht. Von 3.363 Schwarzen wiesen 2,6 % PCSK9-Mutationen auf, die wiederum assoziiert waren mit einer 28%igen LDL-Reduktion und einer 88%igen Reduktion der KHK. Unter den 9.524 Weißen fand sich eine Sequenzvariation von PCSK9 bei 3,2 %, die assoziiert war mit einer 15%igen Reduktion im LDL und einer 47%igen Reduktion der KHK. Bei schwarzen Carriern von Mutationen von PCSK9 variierte das LDL-Cholesterol im Mittelwert zwischen 100 und 103, während Non-Carrier im Mittel 138 mg/dl aufwiesen. Dies war statistisch signifikant ($<0,001$), ebenso wie das Auftreten der KHK. Während 319 (9,7%) der schwarzen Personen ohne Mutation ein KHK-Ereignis in der fünfzehnjährigen Beobachtungszeit hatten, entwickelte nur ein Patient mit Mutation eine KHK ($p=0,008$). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei weißen Personen nachgewiesen. Die Autoren schreiben, dass, obgleich nur ein moderater LDL-Effekt des PCSK9-Gens nachgewiesen wurde, es eine signifikante Reduktion der KHK gab. Die Hauptaussage der Studie sei, dass die Variation der Sequenz von PCSK9 mit einem niedrigeren Level von LDL-Cholesterin assoziiert ist und dies eine Protektion gegenüber dem Auftreten einer KHK bewirkt. Des Weiteren findet sich in der Diskussion, dass verschiedene Beobachtungsstudien eine Assoziation von LDL und KHK gezeigt haben. Es sei jedoch bis heute unklar, inwieweit die Risikoreduktion direkt auf die Verringerung des LDL-Cholesterins zurückzuführen sei und in welchem Ausmaß es gegebenenfalls auf andere Effekte zurückzuführen sei, wie zum Beispiel Gewicht, Diät, medizinische Therapie oder Hormonstatus. Für nicht ausgeschlossen halten die Autoren, das PCSK9 einen direkt atherogenen Effekt haben könnte, der unabhängig vom LDL-Cholesterollevel ist.

Beurteilung: Die Arbeit widerspricht eigentlich der Aussage, die der Einwänder hier machen möchte. Die Publikation zeigt, dass es bei minimaler LDL-Senkung gleichzeitig zu erheblichen Veränderungen der Inzidenz der KHK kommen kann. Nicht lipidsenkende Therapien, sondern genetische Merkmale bestimmen in der vorliegenden Studie das Risiko. Die Lipidsenkung führt zu unterschiedlichen Reduktionen von relevanten Endpunkten. Wie die Autoren selbst diskutieren, ist es

nach wie vor unklar, in welchem Ausmaß die Reduktion relevanter Endpunkte durch das Ausmaß der LDL-Reduktion beeinflusst wird.

Linsel-Nitschke et al. 2008 (Zitat 62: Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study PLoS ONE. 2008;3:e2986. doi:10.1371/journal.pone.0002986):

Es handelt sich gleichfalls um eine Untersuchung zur Assoziation genetischer Merkmale mit dem LDL-Cholesterinlevel und dem koronaren Risiko an mehreren Kohorten (vorwiegend aus Deutschland), die zeigt, dass eine bestimmte Mutation im LDLR-Gen mit reduzierten Cholesterinspiegeln in Verbindung steht.

Beurteilung: Assoziationen sind für den Beleg einer kausalen Beteiligung des LDL sicherlich nicht ausreichend. Der Therapiehinweis bestreitet aber nicht eine Beteiligung des LDL-Cholesterins an der Entstehung von koronaren Ereignissen. Vielmehr führt er unter „wirtschaftliche Verordnungsweise“ ausdrücklich aus, dass die Atherosklerose durch zahlreiche Risikofaktoren bedingt sind. Die Hypercholesterinämie wird ausdrücklich als ein wichtiger Faktor benannt.

Beschluss

Aufnahme der Sitosterinämie als Ausnahme

III.II Stellenwert der LDL-Cholesterin-Senkung für die Sekundärprävention

4. Einwand

Es existieren in der Medizin wenige Bereiche, für die die Evidenz durch zahlreiche Endpunktstudien so gut belegt ist, wie für den Zusammenhang zwischen der Senkung des Cholesterins, insbesondere des LDL-Cholesterins, und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Der Nachweis wurde in Studien zu den Statinen gebracht in der 4S [4S Study Group 1994], CARE [Sacks et al. 1996], LIPID [LIPID Group 1998], HPS [Heart Protection Study Collaborative Group 2002], PROVE-IT [Cannon et al. 2004], TNT [LaRosa et al. 2005] und in den nichtmedikamentösen Studien von Buchwald 1998 und Singh 2002. Eine Bestätigung findet sich in Metaanalysen wie bei Baigent 2005 und Briel 2009.

Stellungnahme

Statin-Studien

4S Study Group 1994 (Zitat 1: 4S Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-1389 (Englisch und Deutsch)):

Wie vom Einwänder dargestellt, handelt es sich um eine Studie an 4.444 Patienten mit Angina Pectoris oder vorausgegangenem Myokardinfarkt und einem Serumcholesterinwert zwischen 5,5 und 8,0 mmol/l, die mit Simvastatin versus Placebo über im Median 5,4 Jahre behandelt wurden. Es verstarben 12 % in der Placebogruppe und 8 % in der Simvastatin-Gruppe. Der primäre Endpunkt war signifikant. Das relative Mortalitätsrisiko betrug 0,70 mit einem 95%-CI von 0,58 bis 0,85, $p = 0,0003$. Die Dosierung von Simvastatin wurde titriert, allerdings erreichten nur 72 % der Patienten den angestrebten Gesamt-Cholesterinwert von $< 5,2$ mmol/l. Unter Placebo traten krebsbedingt 35 Todesfälle auf und unter Simvastatin 33, zusätzlich fanden sich 57 Krebsfälle in der Simvastatin-Gruppe und 61 in der Placebogruppe. Bei dieser Zählung wurden die nichtmelanotischen Hautkrebse nicht mit aufgeführt, es traten 6 unter Placebo und 13 unter Simvastatin auf.

Bewertung: Es handelt sich um eine große Studie zu Simvastatin, die den Einsatz von Simvastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie stützt. Aussagen bezüglich der Wirkung von Ezetimib sind hiermit nicht möglich. Angesichts der Tatsache, dass nur 72 % aller Patienten den Zielwert nach einem Jahr erreichten, also 28 % nicht, und andererseits 438 Todesfälle (9,9 %) auftraten, hinterfragt gerade die 4S-Studie, inwieweit eine starke Reduktion von LDL beziehungsweise das konsequente Erreichen von Zielwerten zum Therapieerfolg tatsächlich notwendig ist.

CARE Sacks et al. 1996 (Zitat 87: Sacks F, Pfeffer M, Move L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, Brown L, Warnica J, Arnold J, Wun CC, Davis B, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;355:1001-9):

Es handelt sich um eine placebokontrollierte Studie mit 40 mg Pravastatin an 4.159 Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt und einem Serumcholesterinwert über 240mg/dl und LDL-Werten zwischen 115 und 174 mg/d. Primärer

Endpunkt war tödliches koronares Ereignis oder nichttödlicher Myokardinfarkt. 274 Patienten unter Placebo (13,2 %) und 212 Patienten (10,2 %) unter Pravastatin erlitten ein Ereignis des primären Endpunkts, 3 % Unterschied, $p = 0,003$. Die LDL-Reduktion war in der Verumgruppe 28 % niedriger als in der Placebogruppe.

Beurteilung: Es handelt sich ebenfalls nicht um eine Studie zu Ezetimib, sondern zu dem Statin Pravastatin.

LIPID Group 1998 (Zitat 63: LIPID Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57):

Es handelt sich um eine doppelblind randomisierte Studie mit Pravastatin 40 mg täglich versus Placebo über 6,1 Jahre bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris mit initialen Serumcholesterinwerten von 155 bis 271 mg/dl. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von Todesfällen wegen koronarer Herzerkrankung. Unter Placebo trat er bei 373 Patienten auf (8,3 %) und unter Pravastatin bei 287 Patienten (6,4 %). Die Risikoreduktion betrug 24 % (95% KI: 12-34, $p < 0,001$) und war statistisch signifikant. Die Gesamtmortalität betrug unter Placebo 633 (14,1 %) und unter Pravastatin 498 Todesfälle (11,0 %). Auch dieser Wert war statistisch signifikant.

Bewertung: Es handelt sich ebenfalls um eine Studie mit einem Statin, hier Pravastatin, und nicht mit Ezetimib.

HPS Heart Protection Study Collaborative Group 2002 (Zitat 49: Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22):

20.536 Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder arterieller Verschlusskrankheit oder Diabetes erhielten randomisiert 40 mg Simvastatin oder Placebo. Primärer Endpunkt war der Effekt von Simvastatin oder Placebo auf die Gesamttodesrate. 1.328 Patienten (12,9 %) verstarben unter Simvastatin und 1.507 (14,7 %) unter Placebo. Der Wert war statistisch signifikant.

Beurteilung: Es handelt sich nicht um eine Studie mit Ezetimib, sondern um eine Studie mit Simvastatin.

PROVE-IT Cannon et al. 2004 (Zitat 19: Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350:1495-1504):

4.162 Patienten, die wegen akutem Koronarsyndrom im Krankenhaus aufgenommen wurden, erhielten entweder 40 mg Pravastatin (Standardtherapie) oder 80 mg Atorvastatin (intensivierte Therapie).

Der primäre Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses eines zusammengesetzten Endpunktes aus: Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, dokumentierte instabile Angina, die Krankenhausaufnahme erforderlich machte, Revaskularisation oder Schlaganfall. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie von Pravastatin gegenüber Atorvastatin konzipiert. Das IQWiG hat in der „Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ ausführlich zur PROVE-IT-Studie Stellung genommen. Die Studie ist in biometrischer Hinsicht nicht verlässlich, da die Lost-to-follow-up-Patienten unklar beschrieben sind:

„Für die PROVE-IT Studie sind die Angaben zur Anzahl der Patienten, die im Studienverlauf der Nachbeobachtung verloren gingen, diskrepant zwischen Text, Abbildung und zusätzlicher Publikation der Autoren (429). Laut Angaben im Text (64) wurden lediglich 8 Patienten nicht nachbeobachtet. Aus der Abbildung 2 in (64) lässt sich ablesen, dass nach 12 Monaten (6 Monate unter der Mindestbeobachtungszeit von 18 Monaten) etwa 17 % der Patienten in der Atorvastatin-Gruppe (ca. 356 Patienten) und 20 % der Patienten in der Pravastatingruppe (ca. 412 Patienten) ein Ereignis des primären Endpunkts erlitten haben. Die „No. at risk“ derselben Abbildung zeigt, dass nach 12 Monaten bereits 508 Patienten der Atorvastatin-Gruppe und 527 Patienten der Pravastatin-Gruppe aus der Beobachtung gefallen sind. Da der primäre Endpunkt die Komponente „Gesamsterblichkeit“ beinhaltet, ist ein vorzeitiges Ausscheiden (Zensierung) auf Grund eines konkurrierenden Ereignisses nicht denkbar. Ein Ausscheiden aus der weiteren Beobachtung ist hinsichtlich des primären Endpunkts daher noch aus zwei Gründen möglich: a) ein Ereignis des primären Endpunkts hat stattgefunden, b) der Patient kann, aus welchem Grund auch immer, nicht mehr nachbeobachtet werden, ist also „lost to follow up“. Demnach müssen laut Abbildung 2 etwa 152 Patienten der Atorvastatin-Gruppe und etwa 115 Patienten der Pravastatingruppe als „lost to follow up“ bereits 12 Monate nach Studienbeginn angesehen werden. Diese Zahlen überwiegen in der Summe bei Weitem den zu diesem Zeitpunkt beobachteten Unterschied von ca. 60 Ereignissen (absoluter

Unterschied von ca. 3 %) und den für den primären Endpunkt angegebenen Unterschied von ca. 80 Ereignissen (absoluter Unterschied von 3,9 % zwischen den Behandlungsgruppen [64]).

Darüber hinaus berichten die Autoren in einer Zusatzpublikation, dass 63 Patienten ihr Einverständnis für eine Nachbeobachtung zurückgezogen haben (429). Dies steht im klaren Widerspruch dazu, dass laut Publikation (64) lediglich 8 Patienten nicht nachbeobachtet wurden.

Es bleibt also zum einen unklar, wie viele Patienten nicht nachbeobachtet wurden und ob, wie in der Publikation behauptet, eine Intention to treat Analyse durchgeführt wurde. Nach Abbildung 2 in (64) ist dies unwahrscheinlich. Zum anderen zeigt die best/worst case Analyse für den primären Endpunkt unter der Annahme, dass die in Abbildung 2 explizit zum primären Endpunkt angegebene Anzahl der vorzeitig aus der Nachbeobachtung gefallenen Patienten richtig ist, dass das Ergebnis nicht robust ist.

Die Interpretation der Ergebnisse wird durch den nachträglichen, nicht vorab geplanten Wechsel der zu prüfenden statistischen Hypothesen (von Nichtunterlegenheit [Pravastatin] auf Überlegenheit [Atorvastatin]) zusätzlich erschwert, weil die den jeweiligen Hypothesen zu Grunde liegenden Designaspekte und Planungsinstrumente (z. B. ITT-Strategie) unterschiedlich sein können.

Darüber hinaus wurden in der PROVE-IT Studie Dosierungen von Atorvastatin bzw. Pravastatin benutzt, deren Äquipotenz hinsichtlich bekannter und unbekannter Risikomarker nicht gegeben (60) bzw. nicht nachgewiesen ist.

Schließlich ist den vorliegenden Publikationen nicht zu entnehmen, ob eine verblindete Erhebung der Studienendpunkte erfolgte.

Die Ergebnisse der PROVE-IT Studie können in Zusammenschau dieser einzelnen Aspekte nicht sicher interpretiert werden, da sie nicht ausreichend valide bzw. robust sind. Sie belegen nicht eine substanzspezifische Überlegenheit von Atorvastatin gegenüber Pravastatin.⁸

8 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.): Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin: Arbeitspapier Version 1.0. Stand: 15.08.2005. Köln, 2005. URL: http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Nutzenbewertung_der_Statine_unter_besonderer_Beruecksichtigung_von_Atorvastatin.pdf [14.08.2009].

Beurteilung: Zusätzlich zur IQWiG-Bewertung ist anzumerken, dass diese Studie keine Aussagen bezüglich der Wirkung von Ezetimib erlaubt.

TNT LaRosa et al. 2005 (Zitat 57 : LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435):

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie an 10.001 Patienten mit Hypercholesterinämie, die entweder 10 mg oder 80 mg Atorvastatin pro Tag erhielten. Die Patienten wurden im Median über 4,9 Jahre beobachtet. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines ersten großen kardiovaskulären Ereignisses, definiert als tödlicher koronarer Herzinfarkt, nichttödlicher Herzinfarkt, Wiederbelebung nach kardialem Arrest oder letaler oder nichtletaler Apoplex. 434 Patienten unter 80 mg Atorvastatin (8,7 %) und 548 Patienten unter 10 mg Atorvastatin (10,9 %) erlitten ein vordefiniertes Ereignis. Das Hazard Ratio betrug 0,78 (95 % KI: 0,69 – 0,89, $p < 0.001$). Die Gesamtmortalität war zwischen den Gruppen nicht verändert.

Beurteilung: Es handelt sich nicht um eine Studie mit Ezetimib, sondern mit dem Statin Atorvastatin. Die Gesamtmortalität konnte durch die höhere Dosierung nicht reduziert werden.

Steno-2-Studie (Zitat 38: Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93):

Gaede führte eine randomisierte Studie an insgesamt 160 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und persistierender Mikroalbuminämie mit zwei multifaktoriellen Behandlungsstrategien durch. Es handelt sich um eine offene Studie, die einen Follow-up von im Median 7,8 Jahren aufweist. Zwischen konventionellem (laut nationalen Leitlinien) und intensiviertem Arm (schrittweise Verhaltensänderung und pharmakologische Therapien) veränderte sich unter den Risikofaktoren u. a. signifikant Cholesterin, $p < 0,001$, und der systolische Blutdruck, $p = 0,001$. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt aus Tod durch Herzerkrankung, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Revaskularisation und Amputation trat statistisch signifikant weniger häufig in der intensiven Behandlungsgruppe auf.

Beurteilung: Da nicht nur der Risikofaktor LDL, sondern das Gesamtcholesterin und die Hypertonie signifikant reduziert wurden, ist die Untersuchung zur Frage des Einflusses von LDL auf kardiovaskuläre Ereignisse nicht geeignet. Zudem wurde auch nicht Ezetimib untersucht.

Gaede 2008 (Zitat 37: Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580-591):

Es handelt sich um eine Follow-up-Studie zu Gaede 2003. Im Median wurden die Patienten 7,8 Jahre behandelt, berichtet wird jetzt über ein zusätzliches Follow-up von im Median 5,5 Jahre. Primärer Endpunkt war Tod jeglicher Ursache innerhalb der 13,3 Jahre Follow-up. In der intensivierten Therapiegruppe verstarben 25 im Vergleich zu 40 Patienten. Das Hazard Ratio betrug 0,54 (95 % KI: 0,32 – 0,89, $p = 0,02$). Der Wert war statistisch signifikant. In der Nachbeobachtungszeit hatten sich die Werte für die Einstellung des Diabetes, HbA1c-Wert, Lipidwerte, diastolischer Blutdruck in beiden Gruppen genähert. Der Cholesterinwert war nicht mehr signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen. Lediglich der systolische Blutdruck verschlechterte sich in der intensivierten Gruppe.

Beurteilung: Statistisch signifikant unterschiedlich waren nicht mehr die Cholesterinwerte, sondern lediglich die Triglyzeridwerte. Die Autoren selbst schreiben, dass die Studie nicht konzipiert war, um zu identifizieren, welche Komponente der intensiven Diabetesbehandlung den größeren Beitrag zur kardiovaskulären Risikoreduktion lieferte. Auf Grundlage eines Risikokalkulators schließen sie allerdings, dass der Gebrauch von Statinen und Antihypertensiva wahrscheinlich den größten Effekt während der Interventionsphase der Studie hatte. Von Ezetimib wird nicht berichtet.

Metaanalysen

Baigent 2005 (Zitat 8: Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-1278):

Hierbei handelt es sich um eine Metaanalyse, in die 90.056 Patienten einbezogen wurden aus 14 randomisierten klinischen Studien mit Statinen. Ezetimib-Studien waren nicht eingeschlossen in die Metaanalyse.

Law 2003 (Zitat 58: Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423):

Es handelt sich um drei Metaanalysen von:

- 164 placebokontrollierten kurzfristigen Studien mit sechs verschiedenen Statinen zur LDL-Reduktion,
- 58 randomisierten Studien mit cholesterinsenkenden Arzneimitteln mit dem Ziel der Senkung ischämischer Herzerkrankungen und Schlaganfall sowie
- neun Kohortenstudien und obige 58 Studien zum Apoplex.

Wie der Titel schon ausführt, beinhaltet die Metaanalyse Ezetimib nicht.

Gould 2007 (Zitat 45: Gould AL, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007;29(5):778-94):

Die Autoren der Metaanalyse schlossen 62 Studien ein, um den Effekt verschiedener cholesterinsenkender Arzneimittel (u. a. Statine, aber auch Hormonersatztherapie) sowohl im primärpräventiven als auch sekundärpräventiven Setting zu untersuchen. Ezetimib war nicht Gegenstand der Untersuchung.

Robinson 2005 (Zitat 84: Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction?. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1855– 62):

Robinson führte seine Metaanalyse durch unter der Fragestellung, ob Statine das Risiko einer koronaren Herzerkrankung primär durch die Verringerung von LDL-Cholesterin bewirken oder andere, zum Beispiel antiinflammatorische, immunologische, antithrombotische Effekte (pleiotrope Effekte) dafür entscheidend seien. In der Metaanalyse, die 19 Studien (u. a. 5 mit diätetischer Behandlung, 10 Studien mit Statinen, 3 mit Gallensäurebindern, 1 mit operativen Verfahren) einbezieht, kommt er zu dem Schluss, dass pleiotrope Effekte der Statine nach einer diesbezüglichen Auswertung der Studien wenig beigetragen haben zu dem beobachteten Effekt der kardiovaskulären Risikoreduktion.

Es handelt sich nicht um eine Untersuchung mit Einbeziehung von Ezetimib.

Genser 2006 (Zitat 40: Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2006;95:393-404):

Genser und März führten eine Metanalyse durch, die 18 Studien beinhaltet. Es handelt sich hierbei ausschließlich um randomisierte Studien mit mindestens einem Statinarm. Aussagen zu Ezetimib können nicht abgeleitet werden.

Cannon 2006 (Zitat 20: Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48:438–45):

Cannon untersuchte ebenfalls metaanalytisch Statintherapien unter dem Aspekt intensiviert gegen moderate Therapie in vier Studien, die mindestens 1.000 Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung oder akutem Koronarsyndrom behandelten. Ezetimib war nicht Bestandteil der Metaanalyse.

Prospective Studies Collaboration 2007 (Zitat 82: Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. Lancet 2007; 370: 1829–39):

In die Metaanalyse wurden 61 prospektive Beobachtungsstudien aufgenommen mit fast 900.000 erwachsenen Patienten ohne Vorerkrankung. Ziel der Untersuchung war es, die Relevanz von zwei bekannten Risikofaktoren (Blutdruck und Gesamtcholesterin) zu identifizieren. Ezetimib wird nicht erwähnt. Der in der Publikation erwähnte Appendix im Internet ist nicht frei zugänglich und wurde nicht mitgereicht.

Kearney 2008 (Zitat 55: Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators). Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117–25):

Es handelt sich ebenfalls um eine Metaanalyse ausschließlich zu Statinen, diesmal von 14 randomisierten Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Insofern ist Ezetimib nicht Bestandteil der Metaanalyse.

Briel 2009 (Zitat 14: Briel M et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. BMJ 2009;338:b92):

In die Metaanalyse wurden 108 randomisierte klinische Studien einbezogen mit 299.310 Patienten, die mit verschiedenen lipidmodifizierenden Interventionen (Arzneimittel, Diät) behandelt wurden. In der Tabelle 1 auf Seite 3 der Publikation findet sich eine Übersicht über die Wirkstoffe der eingeschlossenen Studien. Ezetimib wird hier nicht aufgeführt. In 62 der 108 Studien wurden Statine untersucht.

Beurteilung Metaanalysen: Ergebnisse zu klinischen Endpunktstudien bei Statintherapie oder anderen fettsenkenden Therapien, auch gepoolt in Metaanalysen, sich nicht auf ein anderes Arzneimittel, hier Ezetimib, übertragbar.

Nicht-Statin-Studien

Buchwald 1998 (Zitat 17: Buchwald H, Varco RL, Boen JR et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Arch Intern Med 1998;158:1253-1261):

Zwischen 1975 und 1983 wurden 838 Patienten mit dokumentiertem einmaligen Myokardinfarkt und Hypercholesterinämie entweder zu Diät oder zu Diät plus partiellem Ileumbypass randomisiert. Das mediane Follow-up betrug 14,7 Jahre. Die Gesamtmortalität war signifikant für das operative Verfahren verkürzt. Das relative Risiko betrug 0,75 (95 % KI: 0,56-1,00; p=0,049).

Es handelt sich nicht um eine klinische Studie zu Ezetimib.

Singh 2002 (Zitat 90: Singh RB, Dubnov G, Niaz MA et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. Lancet. 2002;360:1455-1461):

Die Studie wurde randomisiert, single-blinded an 1.000 Patienten mit Angina pectoris, Herzinfarkt oder Surrogatrisikofaktoren für koronare Herzerkrankung (EKG und Belastungstest) durchgeführt. 499 Patienten wurden zu einer so genannten „indomediterranen Diät“ zugeteilt und 501 zu einer Diät des National Cholesterol

Education Program. Kardiologische Endpunkte waren tödliche oder nichttödliche Myokardinfarkte, plötzlicher Herztod sowie die Kombination dieser Ereignisse. Hier zeigte sich eine Signifikanz zugunsten der indomediterranen Kost, bei 39 versus 76 Events, ($p \leq 0,001$).

Die Studie beinhaltete nicht als Behandlungsarm Ezetimib.

FIELD Study Investigators 2005 (Zitat 96: The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1849-1861):

In die FIELD-Studie wurden 9.795 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgenommen, die nach Randomisierung entweder Fenofibrat 200 mg/Tag oder ein Placebo erhielten. Der primäre Endpunkt waren koronare Ereignisse, definiert als Tod von koronarer Herzkrankheit oder nichttödlicher Herzinfarkt. Innerhalb einer Studiendauer von fünf Jahren traten 288 Ereignisse des primären Endpunkts unter Placebo (6 %) auf und unter Fenofibrat 256 Ereignisse (5 %). Die Rate betrug damit 11,7 beziehungsweise 10,4 pro 1000 personenbezogene Jahre unter Beobachtung. Das Hazard Ratio betrug 0,89 und das 95%-CI 0,75 bis 1,05, log rank p mit 0,16 war nicht signifikant.

Es handelt sich um eine Negativstudie, obgleich es zu einer LDL-Reduktion von 12 % kam. Allerdings hatte die Studie in beiden Studienarmen relativ hohe Drop-out-Raten. Aussagen zu Ezetimib sind nicht möglich.

Brown 1990 (Zitat 15: Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med. 1990;323:1289-1298):

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde dreiarmlige Studie an 146 Männern mit erhöhten Apolipoprotein B Werten (≥ 125 mg/dl) und dokumentierter KHK, die eine Behandlung mit Niacin und Colestipol sowie Lovastatin und Colestipol mit einer konventionellen Therapie anhand von verschiedenen Endpunkten verglich. Das relative Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisierung) zu erleiden (in der Studie sekundärer Endpunkt) betrug bei intensiver Behandlung 0,27 (95 % KI: 0,10 – 0,77).

Aussagen zu Ezetimib sind nicht möglich.

Probstfield und Rifkind 1991 (Zitat 81: Probstfield J, Rifkind B. The lipid research clinics coronary primary prevention trial: design, results and implications. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40 (Suppl 1):S69-S75):

Die Studie wurde an 3.806 männlichen Gesunden mit Hypercholesterinämie (265mg/dl) durchgeführt, die Intervention war Diät plus Cholestyramin vs. Diät plus Placebo. Im Follow-up von im Mittel 7,4 Jahren traten in der Cholestyramingruppe 155 (8,1%) definierte kardiovaskuläre Ereignisse auf (Tod oder bestätigter nichttödlicher Herzinfarkt) und in der Placebogruppe 187 (9,8%), $p=0,04$. Aussagen zu Ezetimib sind nicht möglich.

Dorr et al. 1978 (Zitat 33: Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Jr., Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. J Chronic Dis. 1978;31:5-14):

In der Studie wurde Colestipolhydrochlorid in einer placebokontrollierten Studie an 2.278 Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht. Eine signifikante Reduktion von Serumcholesterin wurde ebenso gefunden wie eine niedrigere Mortalitätsrate bei Männern (sowohl Gesamtmortalität als auch Mortalität wegen koronarer Herzerkrankung). Bei Frauen hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede in den Mortalitätsraten festgestellt werden.

Es handelt sich nicht um eine Studie zu Ezetimib.

Beurteilung Nicht-Statins-Studien: Ob die Ergebnisse zu klinischen Endpunktstudien von anderen Lipidsenkern auf Ezetimib übertragbar sind, wird durch direkte Evidenz nicht gestützt.

Zusammenfassung:

Es gibt klinische Studien, die eine Morbiditäts- und Mortalitätssenkung durch cholesterinsenkende Arzneimittel oder andere Maßnahmen zeigen. Die klinischen Studien sind aber, wie aufgeführt, nicht durchgeführt worden unter dem Aspekt, ob eine LDL-Cholesterinsenkung unabhängig vom eingesetzten Mittel zu einer Mortalitätssenkung führt.

Allerdings führt die Firma hier nicht die Studien auf, die zwar eine Reduktion von LDL aufgezeigt haben, bei denen aber kein Effekt auf die Morbidität und Mortalität nachgewiesen wurde. Beispielhaft seien hier folgende Studien angeführt:

ASPEN⁹

In diese randomisierte doppelblinde Studie wurden 2.410 Patienten mit nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus aufgenommen. Sie erhielten entweder 10 mg Atorvastatin oder Placebo. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Apoplex, Rekanalisation, koronarem Bypass, kardialem Arrest und Verschlechterung beziehungsweise instabiler Angina pectoris, die zur Krankenhausbehandlung führte. 2.410 Patienten wurden aufgenommen und über vier Jahre behandelt. Die mittlere LDL-Reduktion gegenüber Placebo betrug 29 % ($p < 0,0001$), der primäre Endpunkt trat bei 13,7 beziehungsweise bei 15,0 % auf und war statistisch nicht signifikant. Das Hazard Ratio betrug 0,90 (95 % KI: 0,73 – 1,12).

Beurteilung: Trotz einer erheblichen hochsignifikanten LDL-Reduktion konnte bezüglich des kombinierten Endpunktes kein Vorteil der Atorvastatinbehandlung festgestellt werden.

Wanner 2005¹⁰

Auch hierbei handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie mit Patienten, die unter einem Diabetes mellitus litten. Gleichzeitig wurde eine Hämodialyse durchgeführt. Die 1.255 Patienten erhielten entweder 20 mg Atorvastatin oder Placebo. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus kardial bedingtem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt oder Apoplex.

Innerhalb von vier Wochen wurde LDL um 42 % unter Atorvastatin reduziert. Den primären Endpunkt erlitten innerhalb von im Median vier Jahren 226 Patienten unter Atorvastatin und 243 unter Placebo. Das relative Risiko betrug 0,92 (95 % KI: 0,77 – 1,10, $p = 0,37$). Der Wert war nicht statistisch signifikant.

Beurteilung: Trotz erheblicher Senkung des LDLs keine Senkung des klinischen Endpunktes.

9 Knopp, R.H.; d'Emden, M.; Smilde, J.G. et al.: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. In: Diabetes Care 29 (2006), S. 1478–1485.

10 Wanner, C.; Krane, V.; Marz, W. et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. In: New England Journal of Medicine 353 (2005), S. 238–248.

SPARCL¹¹

4.731 Patienten, die zuvor einen Apoplex oder eine TIA erlitten hatten, erhielten doppelblind 80 mg Atorvastatin oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines tödlichen oder nichttödlichen Schlaganfalls. 4.731 Patienten wurden über 4,9 Jahre im Mittel beobachtet. In der Atorvastatin-Gruppe verminderte sich der LDL-Spiegel ein Monat nach Randomisierung um $61 \pm 0,4$ mg/dl und verblieb in der Placebogruppe auf gleichem Niveau. Der primäre Endpunkt wurde von 265 Patienten (11,2 %) unter Atorvastatin und 311 (13,1 %) unter Placebo erlitten. Das adjustierte Hazard Ratio betrug 0,84 (95 % KI: 0,71-0,99, $p=0,03$). Der unadjustierte p-Wert betrug 0,05. Im statistischen Teil wird ausgeführt, dass wegen der sieben Interimsanalysen der finale p-Wert weniger als 0,048 betragen müsste, um eine signifikante Differenz nachzuweisen. Die Gesamtmortalität war ebenfalls nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,98, es verstarben 216 in der Atorvastatin-Gruppe und 211 in der Placebogruppe.

Beurteilung: keine Mortalitätssenkung trotz deutlicher LDL-Senkung.

TNT¹²

Zu dieser Studie siehe auch Einwand 4: Statin-Studien. Die 10.001 Patienten mit Hypercholesterinämie erhielten 10 oder 80 mg Atorvastatin. Der primäre Endpunkt (Auftreten eines großen kardiovaskulären Ereignisses) wird als signifikant berichtet, die Gesamtmortalität zeigte keine signifikante Differenz. Das Hazard Ratio betrug bei der Gesamtmortalität 1,01 (95 % KI: 0,85 – 1,19, $p=0,92$). Die LDL-Senkung war erwartungsgemäß unter 80 mg deutlich ausgeprägter als unter 10 mg.

Beurteilung: Mortalitätssenkung wurde trotz LDL-Senkung nicht nachgewiesen.

11 The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. In: New England Journal of Medicine 355 (2006), S. 549–559.

12 LaRosa, J.C.; Grundy, S.M.; Waters, D.D. et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. In: New England Journal of Medicine 352 (2005), S. 1425–1435.

IDEAL¹³

Es handelt sich um eine offene, endpunktverblindete randomisierte Studie über im Median 4,8 Jahre bei 8.888 Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt, die entweder Atorvastatin 80 mg oder 20 mg Simvastatin erhielten. LDL wurde unter Atorvastatin stärker reduziert als unter Simvastatin. Der primäre Endpunkt war definiert als Eintritt eines großen koronaren Ereignisses, hierzu zählten: koronarer Herztod, bestätigter nichttödlicher Herzinfarkt bzw. kardialer Arrest mit Reanimation. Diesen erlitten 463 Patienten unter Simvastatin (10,4 %) und 411 Patienten unter Atorvastatin (9,3 %). Das Hazard Ratio betrug 0,89 (95 % KI: 0,78 – 1,01). Der p-Wert war mit 0,07 nicht signifikant. Auch die Gesamtsterblichkeit unterschied sich mit 8,4 vs. 8,2 % nicht. Die Autoren schlussfolgern, dass eine intensive LDL-Reduktion nicht in einer Reduktion des primären Outcomes große koronare Ereignisse mündete.

Beurteilung: keine Mortalitätssenkung trotz stärkerer LDL-Senkung in der Atorvastatingruppe.

Nissen 2007¹⁴

In dieser randomisierten Studie wurde das nicht zugelassene Präparat Torcetrapib bei 1.188 Patienten mit koronarer Herzerkrankung kombiniert mit Atorvastatin gegen Atorvastatin in der Monotherapie verglichen. Nach 24 Monaten kam es im Vergleich zur Atorvastatin-Monotherapie zu einer 20%igen relativen Senkung des LDLs in der Kombinationsgruppe. Torcetrapib führte zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks von 4,6 mmHg. Es kam nicht zu einer signifikanten Verminderung der Progression der koronaren Atherosklerose (primärer Endpunkt). Die Gesamttodesrate lag mit 1 % für die Monotherapie von Atorvastatin und für die Kombinationstherapie von Atorvastatin und Torcetrapib bei 1,4 % auf vergleichbarem Niveau. Das Gleiche gilt für tödliche koronare Herzerkrankung mit jeweils 0,2 %.

13 Pedersen, T.R.; Faergeman, O.; Kastelein, J.J.P. et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. In: JAMA 294 (2005), S. 2437–2445.

14 Nissen, S.E.; Tardif, J.-C.; Nicholls, S.J. et al.: Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. In: New England Journal of Medicine 356 (2007), S. 1304–1316.

Beurteilung: keine Mortalitätssenkung trotz stärkerer LDL-Senkung in der Kombinationsgruppe.

Shepherd 1995¹⁵

In dieser doppelblinden randomisierten Studie wurden 6.595 Männer mit Hypercholesterinämie und ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt entweder einer Behandlung mit 40 mg/d Pravastatin oder Placebo zugeteilt. Das mittlere Follow-up betrug 4,9 Jahre. Pravastatin führte zu einer Verminderung des LDL-Wertes um 26 %. Der primäre Endpunkt war ein koronares Ereignis (nichttödlicher Myokardinfarkt oder kardialer Tod).

Für Pravastatin wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verhinderung koronarer Ereignisse nachgewiesen. Die relative Risikoreduktion betrug hierbei 31 % (95 % KI: 17 -34, $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität war nicht signifikant reduziert.

Beurteilung: Die Studiengruppe hat drei Jahre später noch einmal die Abhängigkeit von kardiovaskulären Ereignissen von Ausgangslipidwerten analysiert.¹⁶ Dabei zeigte sich, dass weder der Ausgangswert noch die Reduktion des LDL-Wertes mit der koronaren Morbidität und Mortalität korrelierten. Die Autoren schlussfolgern, dass die Senkung des LDL nicht allein den Nutzen von Pravastatin erklären kann.

JUPITER 2008¹⁷

In der so genannten JUPITER-Studie von Ridker wurden 17.802 gesunde Patienten mit erhöhtem C-reaktiven Protein, einem Entzündungsmarker, aber unauffälligen LDL-Werten randomisiert mit dem Statin Rosuvastatin (20 mg/d) oder mit

15 Shepherd, J.; Cobbe, S.M.; Ford, I. et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. In: New England Journal of Medicine 333 (1995/11/16), S. 1301–1308.

16 West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on Clinical Events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). In: Circulation 97 (1998), S. 1440–1445.

17 Ridker, P.M.; Danielson, E.; Fonseca, F.A.H. et al.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. In: New England Journal of Medicine 359 (2008), S. 2195–2207.

Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines großen kardiovaskulären Ereignisses, definiert als nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris, arterielle Revaskularisation oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache. Die LDL-Cholesterinwerte lagen im Median vor Beginn der Behandlung in beiden Gruppen jeweils bei 108 mg/dl und im Range von 94 bis 119. Nach 48 Monaten hatten sie sich unter Rosuvastatin auf knapp die Hälfte, 55 mg/dl (Range 44 bis 70), reduziert, während sie in der Placebogruppe konstant blieben.

Nach einer Beobachtungsdauer von im Median 1,9 Jahren trat der primäre Endpunkt bei 142 Patienten in der Rosuvastatingruppe im Vergleich zu 251 unter Placebo auf. Das Hazard Ratio betrug 0,56 (95 % KI: 0,46 – 0,69, $p < 0,00001$). Dies war statistisch signifikant. Auch die Gesamtmortalität war statistisch signifikant reduziert unter Rosuvastatin. Hier betrug das Hazard Ratio 0,80 (95 % KI: 0,67 – 0,97, $p = 0,02$).

Beurteilung: Rosuvastatin ist für die Anwendung bei Patienten ohne Fettstoffwechselstörungen derzeit nicht zugelassen. Das auch bei Patienten mit LDL-Normwerten, die Entzündungsparameter aufweisen, eine Reduktion der Mortalität erreicht werden kann, könnte dafür sprechen, dass LDL nicht der entscheidende Parameter in der Statinbehandlung ist, sondern die Senkung von Entzündungsparametern oder andere bislang nicht bekannte Faktoren.

Zusammenfassung:

Es ist festzuhalten, dass es sowohl Studien gibt, die eine Senkung der Letalität und Morbidität bei gleichzeitiger LDL-Senkung für bestimmte substanzspezifische Präparate aufzeigen als auch Studien, die trotz LDL-Senkung keine konsekutive Senkung der Mortalität oder kardiovaskulären Morbidität zeigen. Die Behauptung des Stellungnehmers, dass „die klinischen Studien und Metaanalysen belegen, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins das kardiovaskuläre Risiko senkt“, ist somit nicht nachvollziehbar.

Vielmehr sind substanz- beziehungsweise substanzklassenspezifisch entsprechende Untersuchungen erforderlich, um den Nutzen eines Präparates zu belegen.

Von den Studien, die vom Stellungnehmer zur Abbildung des „Stellenwertes der LDL-Cholesterinsenkung für die Sekundärprävention“ (Darstellung in Einwand 4) genannt wurden, ist keine Studie mit Ezetimib, die einen Nutzen belegt.

Beschluss

Keine Änderung

III.III Bedeutung der zielorientierten LDL-C-Senkung

Vergleich der Behandlungsstrategien

5. Einwand

Die Aussage im Therapiehinweis, dass in keiner der großen Lipidsenkerstudien eine Titrierungsstrategie durchgeführt wurde und von daher ein Beleg für eine derartige Therapie fehlt, ist nicht korrekt. Verwiesen wird hier auf die 4S-Studie.

Stellungnahme

Wie bereits oben ausgeführt, wurde in der 4S-Studie eine Titration durchgeführt, jedoch erreichte mehr als ein Viertel der Patienten nicht die Zielwerte, siehe unter Einwand 4: Statin-Studien.

Ein Beleg des Nutzens einer Titration im Rahmen einer vergleichenden Studie, die eine Titrationsstrategie mit einer festen Dosierung des gleichen Arzneimittels vergleicht, steht bislang aus.

Beschluss

Keine Änderung

6. Einwand

Die Aussage im Therapiehinweis „Andererseits wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg bis 40 mg) allein die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert.“ ist missverständlich. Klinische Endpunkte wurden auch mit anderen Statinen erreicht.

Stellungnahme

Studien hierfür nennt der Einwänder nicht.

Beschluss

Keine Änderung

7. Einwand

Umfangreiche Daten aus klinischen Studien zeigen, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin-Senkung und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse besteht. Am eindrücklichsten sind die Publikationen von Karpe und Holman 2002 sowie Wei 2007.

Stellungnahme

Karpe 2002 (Zitat 53: Karpe F, Holman R. Fire-and-forget in prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 2002;360:1984):

Karpe und Holman haben einen Leserbrief in *Lancet* geschrieben, der ihre persönliche Meinung ausdrückt, jedoch durch Daten nicht eindeutig gestützt wird.

Wei 2007 (Zitat 100: Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2007;16:385-392):

Wei untersuchte epidemiologisch die Adhärenz bezüglich der Medikation und kardiovaskulärer Outcomes unter „fire and forget“ und „treat to target“. Die Grenze für die Adhärenz wird mit 80 % angegeben. Sie wird unter „treat to target“ häufiger erreicht als unter „fire and forget“, kardiovaskuläre Erkrankungen traten seltener unter „treat to target“ auf.

Die Autoren schlussfolgern, dass „treat to target“ und Cholesterinmessungen von Wert sind.

Beurteilung: Dem widerspricht die Arbeit von Glasziou¹⁸, die die regelmäßige Cholesterinkontrolle von Patienten untersuchten und für Patienten mit einem Spiegel von > 0,5 mmol/l unter Target-Therapie schlussfolgern, dass es wahr-

18 Glasziou, P.P.; Irwig, L.; Heritier, S. et al.: Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? In: *Annals of Internal Medicine* 148 (2008), S. 656–661.

scheinlicher ist, dass man falsch-positive Resultate findet innerhalb der ersten drei Jahre und dass diese mehr auf kurzfristigen biologischen Änderungen beziehungsweise analytischer Variabilität beruhen. Insofern stellt sich die Frage, inwiefern kurzfristige Messungen hier überhaupt von Wert sind.

Bei allen epidemiologischen Studien stellt sich zudem die Frage, wie sensibel koronare Herzerkrankungen beziehungsweise Todesfälle erfasst werden. Die Studie Wei 2007 berichtet nicht über Gesamttodesraten.

Zudem muss berücksichtigt werden, ob die Fokussierung bei mehreren Risikofaktoren auf einen einzigen, hier LDL- beziehungsweise Statintherapie, ausreichend ist oder ob nicht weitere Risikofaktoren betrachtet werden müssten. In einer europäischen Studie analysierte jüngst Kotseva¹⁹ Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. So zeigte sich beispielsweise für Deutschland unter dem Gesichtspunkt Raucher zwischen EUROASPIRE I (1995-96) und EUROASPIRE III (2006-07) eine Zunahme von 16,8 auf 18,4 %. In Deutschland erhielten 54 % der Patienten irgendeine lipidsenkende Therapie. Es wird allerdings angegeben, dass 42,7 % aller Patienten nicht die vorgegebenen Zielwerte erreichen. Da die Zielwerte von Leitlinien vorgegeben werden, stellt sich die Frage, wie realistisch solche Zielwerte sind.

Außerdem ist zu bedenken, dass die Compliance auch durch andere Maßnahmen als die Einführung von Zielwerten gestützt werden kann.

Der Nachweis einer signifikanten Verringerung der Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter „treat to target“ ist aufgrund des Studiendesigns der Studie von Wei 2007 nicht möglich. Für einen Nachweis wäre eine adäquat geplante und kontrollierte prospektive Studie erforderlich.

Beschluss

Keine Änderung

19 Kotseva, K.; Wood, D.; Backer, G. de et al.: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. In: Lancet 373 (2009), S. 929–940.

Leitlinien

8. Einwand

Eine Vielzahl von nationalen und internationalen Fachgesellschaften, einschließlich der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, empfiehlt eine zielorientierte Therapie. Für die Strategie der festen Dosis spricht sich allein die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin aus. Diese Leitlinie zur KHK ist zurzeit nicht verfügbar, da sie sich in der Überarbeitung befindet.

Stellungnahme

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) [Gohlke et al. 2001]

(Zitat 41: Gohlke H, Kubler W, Mathes P et al. Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission Klinische Kardiologie durch die Projektgruppe Prävention. Z Kardiol. 2001;90:148-149):

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) nennt unter den Zielen der Risikointerventionen

- Rauchverzicht
- Fettarme, antiatherogene Ernährung
- Erreichen des Normalgewichts und Elimination der abdominellen Adipositas
- Ideal-Ziel: LDL-Cholesterin < 100 mg/dl, HDL-Cholesterin > 40 mg/dl
- Bewegung
- Blutdruck \leq 140/90 mmHg
- Aggregationshemmer/Antikoagulanzen
- ACE-Hemmer
- Betablocker
- Östrogene
- Sonstige Maßnahmen

Zur Behandlung der Hyperlipidämie wird ausgeführt:

„Erreichen des Normalgewichtes ist wünschenswert, ebenso regelmäßige körperliche Aktivität, besonders bei einem HDL Cholesterin < 35 mg/dl. Wenn das LDL-

Ziel trotz Diät nicht erreicht wird, sollte eine medikamentöse Therapie primär mit Statinen erwogen bzw. eingeleitet werden.“

Bewertung: Es handelt sich nicht um eine evidenzbasierte Leitlinie. Es wird ein LDL-Zielwert angegeben, allerdings ohne, dass eine Literaturstelle hierfür benannt wird bzw. eine Stärke der Empfehlung angegeben wird. Es findet sich lediglich der Hinweis, dass die Empfehlungen der American Heart Association, die in *Circulation* 1996 publiziert wurde, und der Joint European Societies, die in *European Heart Journal* 1998 publiziert wurde, berücksichtigt wurden.

Darauf hinzuweisen ist, dass die Fachgesellschaft ausschließlich auf Statine und nicht auf Ezetimib abstellt.

Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) [Matthai und Häring 2007]

(Zitat 66: Matthaei S, Häring HU. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2007; 2 Suppl 2:173–177):

Die Autoren heben hervor, dass die Therapieziele individuell angepasst werden müssen, zum Beispiel in Abhängigkeit von Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensalter. Unter „Ideale Therapieziele“ wird unter anderem ein LDL von < 100 mg/dl genannt. Ein Literaturverzeichnis findet sich nicht.

Bewertung: Insgesamt ist die Praxisleitlinie in der Form, wie sie hier vorgelegt wurde, ohne jegliche Literaturzitate und damit nicht nachvollziehbar evidenzbasiert. Das Verfahren der Erstellung ist intransparent.

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) [Bjarnason-Wehrens et al. 2007]

(Zitat 13: Bjarnason-Wehrens B, Held K, Hoberg E, Karoff M, Rauch B. Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (DLL-KardReha). *Clin Res Cardiol Suppl* 2:III/1–III/54 (2007)):

Diese Leitlinie nützt als Basisliteratur nationale und internationale Leitlinien. Es wurde eine Literaturrecherche unter Berücksichtigung von Cochrane-Analysen, Metaanalysen und prospektiv kontrollierten, randomisierten Studien durchgeführt. Als Datenbanken wurden Medline und die Cochrane Library durchsucht.

„Eine systematische und zentrale Dokumentation der angefragten Stichworte zum jeweiligen Gebiet und der Suchergebnisse erfolgte nicht.“ Die Leitlinie wurde einem externen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

- Die Evidenzgrade werden wie folgt eingeteilt:

„A: Daten aus mindestens 2 kontrollierten, randomisierten Studien und/oder Meta-Analysen aus mehreren kontrollierten, randomisierten Studien.

B: Daten aus einer kontrollierten, randomisierten Studie und/oder aus Meta-Analysen von nicht randomisierten Studien und Registern.

C: Konsensus-Meinung von Experten auf der Basis von Studien und klinischer Erfahrung.“

- Die Empfehlungsstärken werden wie folgt eingeteilt:

„Klasse I: Evidenz oder allgemeine Akzeptanz, dass Maßnahme nützlich/effektiv ist

Klasse II a: Umstritten, aber überwiegende Evidenz/Meinung, dass Maßnahme nützlich/effektiv ist

Klasse II b: Umstritten, aber überwiegende Evidenz/Meinung, dass Maßnahme nicht nützlich und/oder ineffektiv ist

Klasse III: Evidenz und/oder übereinstimmende Auffassung, dass Maßnahme nicht nützlich, nicht effektiv oder sogar kontraindiziert ist.“

Unter dem Kapitel 5.2.1.2 erfolgt die Auseinandersetzung zu Fettstoffwechselstörungen. Darin wird angegeben, dass die Senkung des LDL-Cholesterins „mit Statinen“ bei Patienten mit KHK zu einer Verlangsamung der Progression der Atherosklerose, zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und zu einer Reduktion der Gesamtmortalität führt.

Die Empfehlung zur Senkung des LDLs bei Patienten mit KHK oder äquivalenter Risikoerkrankung auf < 100 mg/dl wird mit der Empfehlungsstärke I und dem Evidenzgrad A angegeben. Eine direkte Verknüpfung mit der der Empfehlung zugrunde liegenden Literatur findet sich nicht.

Unter „Zielwerte“ finden sich zudem folgende Ausführungen:

„Neuere Studien mit Statinen zeigen, dass eine weitere Absenkung des LDL-Spiegels unter 70 mg/dl bei Patienten nach Manifestation einer koronaren Herzkrankheit eine zusätzliche Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate bewirkt [187, 205–207]. Eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität allein konnte jedoch für die intensivere LDL-Absenkung bisher nicht nachgewiesen werden [187, 207]. Auf Grund dieser Datenlage ist für Patienten mit besonders hohem Risiko (...) die LDL-Senkung <70 mg/dl zu erwägen, wobei geeignete Lebensstiländerungen stets die therapeutische Basis darstellen, auf die dann die medikamentöse Behandlung aufbaut.“

Unter dem angegebenen Zitat 187 findet sich Folgendes:

„Grundy, S. M., Cleeman, J. L., Merz, C. N. B., Brewer, H. B., Clark, L.T., Hunnigake, D. B., Pasternak, R. C., Smith, S. C., Stone, N. J., and for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. 2004. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 110:227–239“.

Es handelt sich um eine Leitlinie. Da der Empfehlungsgrad I definiert ist als „Evidenz“ oder „Allgemeinakzeptanz“ könnte man die Leitlinie auch unter „Allgemeinakzeptanz“ einordnen.

205 bis 207 sind klinische Studien, es handelt sich dabei um folgende Zitate:

205. Ridker, P. M., Cannon C.P., Morro, D., Rifai, N., Rose, L. M., McCabe, C. H., Pfeffer, M. A., Braunwald, E. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 2004. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *New Engl J Med* 352:20–28

206. Nissen, S. E., Tuzcu, M., Schoenhagen, P., Crowe, T., Sasiela, W. J., Tsai, J., Orazem, J., Magorien, R.D., O’Shauhnessy, C., Ganz, P., for the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. 2005. Statin Therapy, LDL-Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *New Engl J Med* 352:29–38

207. LaRosa, J. C., Grundy, S. M., Waters, D.D., Shear, C., Barter, P., Fruchart, J. C., Gotto, A. M., Greten, H., Kastelein, J. J.P., Sheperd, J., Wenger, N. K., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. 2005. Intensive Lipid Lowering

with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New Engl J Med* 352:1425–1435

Bei der Untersuchung von Ridker [205] handelt es sich um eine Auswertung der PROVE-IT-Studie, siehe Abschnitt 3.2.1 Cannon 2004.

Nissen [206] berichtet über die REVERSAL-Studie, die 2004 in *JAMA* publiziert wurde. In dieser Auswertung ging er der Fragestellung nach, inwieweit die Reduktion von LDL-Cholesterol und CRP-Spiegeln mit der Krankheitsprogression, die mittels Ultraschall gemessen wird, korreliert. Die ursprüngliche Studie, die in *JAMA* 2004²⁰ doppelblind randomisiert multizentrisch in den USA über 18 Monate durchgeführt wurde, verglich Patienten, die 40 g Pravastatin beziehungsweise 80 mg Atorvastatin bekamen. Primärer Endpunkt war die mit Ultraschall gemessene Progression der Atherosklerose.

Zu LaRosa [207] vergleiche Einwand 4: Statin-Studien.

Zusammenfassend handelt es sich bei den für die Empfehlung LDL < 70 mg/dl angegebenen vier Literaturstellen um eine Leitlinie und drei Studien. Davon sind zwei Auswertungen, die nicht dem primären Endpunkt der Studien entsprachen, die dritte Studie von LaRosa konnte keine Mortalitätssenkung nachweisen.

In einem begleitenden Editorial des *New England Journal of Medicine* zu den Arbeiten LaRosa und Nissen hebt der Autor Ehrenstein²¹ hervor, dass es die Möglichkeit gibt, dass Statine antiinflammatorische Effekte bei kardiovaskulären Erkrankungen verbessern. Diese Studien befassen sich allerdings mit Statinen und nicht mit Ezetimib. Inwieweit solche pathophysiologischen Überlegungen auf Ezetimib zutreffen, wurde im Editorial nicht thematisiert.

Die Leitlinien-Empfehlung zur ergänzenden Pharmakotherapie lautet: „Medikamente der ersten Wahl sind HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) (I, A). Bei nicht ausreichender Wirkung oder Unverträglichkeit höherer Statin-Dosen kann

20 Nissen, S.E.; Tuzcu, E.M.; Schoenhagen, P. et al.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 291 (2004), S. 1071–1080.

21 Ehrenstein, M.R.; Jury, E.C.; Mauri, C.: Statins for atherosclerosis -- as good as it gets? In: *New England Journal of Medicine* 352 (2005), S. 73–75.

eine Kombination mit Ezetimib oder Nikotinsäure erfolgen (I, B).“ Auch hier gibt es keine direkte Verknüpfung mit der der Empfehlung zugrunde liegenden Literatur.

Bewertung: Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie mit methodischen Schwächen.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [AkdÄ 2004]

(Zitat 2: AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft). Arzneiverordnung in der Praxis: Koronare Herzkrankheit. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 1. Auflage 2004):

Auf Seite 18 der Therapieempfehlungen findet sich:

„Bei Patienten mit KHK wird eine Senkung des LDL-Cholesterins auf < 100 mg/dl empfohlen. Als Mittel der ersten Wahl werden Statine eingesetzt.“

Als lipidsenkende Arzneimittel der zweiten Wahl werden Fibrate und Anionenaustauscher benannt.

Zu Ezetimib wird Folgendes ausgeführt:

„Eine Kombinationstherapie mit Statinen und dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib verstärkt die cholesterinsenkende Wirkung. Über klinische Wirksamkeit und UAW liegen noch keine ausreichenden Daten vor (Angabe von 4 Literaturzitate).“

Bewertung: Bezüglich Ezetimib findet sich keine klare Empfehlung in der Leitlinie. Für ausführliche Hinweise wird auf die Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen verwiesen.

Nationale Versorgungs-Leitlinie KHK [Donner-Banzhoff et al. 2008]

(Zitat 32: Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, Werdan K, Zerkowski HR. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien: Nationale VersorgungsLeitlinie chronische KHK, Kurzfassung. April 2008, Version 1.8. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/index_html):

Die Nationale Versorgungs-Leitlinie liegt nach einer Recherche auf der Internetseite der AWMF beziehungsweise bei www.khk.versorgungsleitlinien.de am

14.08.2009 als Kurzfassung und als Langfassung vor. Die Langfassung mit Literaturlinks ist in der Bearbeitung.

In der Langfassung (Stand April 2008, Version 1.8) finden sich in Kapitel 10

„Risikomanagement und Prävention“ folgende Empfehlungen:

„Im Rahmen einer medikamentösen Lipid-Senkung stellen aufgrund der überlegenen Datenlage Statine die Medikamente der ersten Wahl dar.“

Auch im Kapitel 11 unter cholesterinsenkende Medikamente wird dies unter dem Punkt 11.9 noch mal wiederholt. Unter 11.10 findet sich „Auch das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko von Patienten mit hohem vaskulärem Risiko und LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/L) kann durch Statine gesenkt werden.“

Andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäurederivate) werden als Medikamente der 2. Wahl angesehen, da zur Sekundärprävention der KHK keine so ausführlichen und konsistenten Daten wie für Statine vorliegen.

Zudem findet sich im gleichen Abschnitt folgende Ausführung: „Für Cholesterinaufnahmehemmer (Ezetimib) liegen bislang keine ausreichenden Daten zu Sicherheit und Einfluss auf die Morbidität der KHK vor.“

Und weiter unten „Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert:

1. LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert < 100 mg/dl (...);
2. Strategie der festen Dosis (...).“

Eine Empfehlung für ein spezielles Vorgehen findet sich nicht.

Bewertung: In der Langfassung der Versorgungsleitlinie wird keine Titrationsstrategie empfohlen. Ezetimib gilt weder als Medikament der ersten Wahl noch der zweiten Wahl.

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. [Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. 2006]

(Zitat 30: Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. Empfehlungen zur Diag-

nostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis. <http://www.lipid-liga.de/pdf/llidiagn.pdf> (2006)):

In den Empfehlungen werden verschiedene Zielwerte abhängig vom Globalrisiko des Patienten genannt. Empfehlungsstärken oder Verknüpfungen mit zugrunde liegender Literatur fehlen vollständig.

Bewertung: Die Methodik der Erarbeitung der Empfehlungen fehlt ebenso wie ein Literaturverzeichnis. Keine erkennbare Evidenzbasierung.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) [Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008].

(Zitat 29: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie - Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_024.pdf (2008)):

Die Leitlinie basiert nach eigenen Angaben auf einem modifizierten DELPHI-Verfahren (Seite 35). Nähere Angaben finden sich nicht. Die Leitlinie führt ein umfassendes Literaturverzeichnis. Angaben zur Stärke von Empfehlungen sowie Literaturverknüpfungen sind vorhanden. Die Ausführungen zur Hypercholesterinämie beginnen auf Seite 11: „Unklar ist hingegen der Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko und LDL-Cholesterin (...).“ Die Empfehlungen zur aggressiven Therapie beruhen auf PROVE-IT²² und LaRosa 2005²³. Daraus wird eine Empfehlung für Patienten mit manifester KHK oder KHK-Äquivalent von einer Senkung des LDL-C mittels eines Statins auf einen Zielwert von < 100 mg/dl und für einige Hochrisikopatienten < 70 mg/dl auf Seite 12 definiert.

Bewertung: Empfohlen wird der Einsatz von Statinen. Aussagen zu Ezetimib finden sich in der Leitlinie nicht.

22 Cannon, C.P.; Braunwald, E.; McCabe, C.H. et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes, in: N. Engl. J. Med. 350 (2004), S. 1495-1504.

23 LaRosa, J.C.; Grundy, S.M.; Waters, D.D. et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. In: New England Journal of Medicine 352 (2005), S. 1425–1435.

European Society of Cardiology (ESC) [Graham et al. 2007]

(Zitat 46: Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. ESC Guidelines: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14 Suppl 2:E1-E40):

Die europäische Leitlinie ist nach den Ausführungen in der Präambel auf Grundlage eines Reviews der publizierten Evidenz durchgeführt worden. Die Autoren haben ihre Beziehungen zur Industrie deklarieren müssen. Grad der Evidenz und Empfehlungsgrad werden wie folgt eingeteilt:

„Classes of recommendations

Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, and effective
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful“

„Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries“

Empfohlen werden Zielwerte. Grundlage ist die Metaanalyse von Baigent (siehe auch Einwand 4: Metaanalysen). Auf Seite 25 wird ausgeführt, dass Statine nicht nur die Hyperlipidämie reduzieren, sondern auch kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität beeinflussen. Sie sollten daher als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden.

Zu Ezetimib wird ausgeführt, dass sie (selektive Cholesterolsorption-Inhibitoren) in Kombination mit Statinen bei Patienten eingesetzt werden können, die nicht die Behandlungsziele erreichen. Eine Literaturverknüpfung findet sich für diese Aussage jedoch nicht.

Bewertung: Statine werden als Mittel der ersten Wahl angesehen.

International Atherosclerosis Society (IAS) [Greten et al. 2003]

(Zitat 47: Greten H, Folco E, Jackson AS. Harmonized clinical guidelines on prevention of atherosclerotic vascular disease. Executive Summary. <http://www.athero.org/guidelines.asp>, March 2003):

Es handelt sich bei der Literaturstelle um das „Executive Summary“ einer Leitlinie, aus der die Methodik der Erarbeitung der Leitlinie nicht hervorgeht. Es fehlen in dieser Fassung Literaturangaben und Stärken der Empfehlungen. In der Zu-

sammenfassung der Leitlinie wird zu erhöhtem LDL-Cholesterin ausgeführt, dass andere lipidsenkende Arzneimittel als Statine (Gallensäureadsorber, Nikotin und Ezetimib), die LDL-Spiegel nur etwa halb so stark senken wie die Statine. Wegen der relativ hohen Kosten sind die Cutpoints für die Initiation in vielen Ländern eingeschränkt auf Personen, die ein Risiko über 20 % haben, ein Ereignis in zehn Jahren zu erleiden. In der Tabelle 11 wird dann als primäres Ziel für Hochrisikopatienten ein LDL < 100 mg/dl angegeben.

Bewertung: Es wird für Empfehlungen und Literaturverknüpfungen auf die Vollversion der Leitlinie verwiesen, die allerdings vom Stellungnehmer nicht eingereicht wurde.

National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) [Grundy et al. 2004]

(Zitat 48: Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239):

Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie. Die Leitlinie hebt ab auf eine log-lineare Beziehung zwischen LDL-C-Spiegeln und Risiko einer koronaren Herzerkrankung. Die Grundlage sind epidemiologische Daten.

Als Mittel der ersten Wahl werden Statine empfohlen. Zu Ezetimib wird ausgeführt, dass es in Kombination mit Statinen bei Patienten eingesetzt werden könnte, die nicht die Behandlungsziele erreichen.

Bewertung: Zur Begründung eines Zielwerts von einem LDL-C-Spiegel von < 100 mg/dl wird auf die HPS-Studie zurückgegriffen, siehe hierzu Einwand 4: Statin-Studien.

American Heart Association (AHA) und American College of Cardiology (ACC) [Smith et al. 2006]

(Zitat 93: Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-2372):

Es handelt sich um ein Update einer evidenzbasierten Leitlinie. Als LDL-Ziel wird < 100 mg/dl aufgeführt für Patienten, die koronare oder andere vaskuläre Erkrankungen aufweisen.

Ezetimib wird als eines von drei möglichen Medikamenten für eine Kombinationsbehandlung aufgeführt bei Patienten, die unter Behandlung den Zielwert von 100 mg/dl nicht erreichen. Die Empfehlung lautet im Original: „If on-treatment LDL-C is 100 mg/dL, intensify LDL-lowering drug therapy (may require LDL-lowering drug combination). I (A)“

Bewertung: Statine werden als Mittel der ersten Wahl angesehen.

European Society of Cardiology (ESC) und European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Ryden et al. 2007]

(Zitat 86: Ryden L, Standl E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Pori S, Östergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. ESC and EASD Guidelines: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. European Heart Journal (2007) 28, 88–136):

Es handelt sich um die „Executive Summary“ einer evidenzbasierten Leitlinie. Zum Vorgehen siehe Graham 2007. Mit Verweis auf PROVE-IT und TNT werden Zielwerte auch mit Hinweis auf die oben genannte Leitlinie genannt. Zur sekundären Prävention wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Studienlage auf Post-hoc-Subgruppenanalysen von Patienten beruht. Ausführlich werden die negativen Studienergebnisse der FIELD-Studie, siehe oben, diskutiert und Statine als Mittel der ersten Wahl genannt.

Weiterhin findet sich die Aussage, dass bei diabetischen Patienten mit Hypercholesterinämie in einigen Fällen eine Kombinationstherapie eines Statins mit Ezetimib, Nikotinsäure, oder Fibraten erwogen werden könnte.

Bewertung: Statine werden als Mittel der ersten Wahl angesehen.

Zusammenfassend ist es korrekt, dass die Mehrzahl der vom Stellungnehmer genannten Leitlinien Zielwerte mehr oder weniger stringent vorgeben. Die Basis sind die gleichen klinischen Studien, die oben besprochen wurden. Alle diese Studien wurden durchgeführt, indem Arzneimittel mit Arzneimittel oder Arzneimittel-

tel mit Placebo verglichen wurden. Es wurden aber nicht Zielwerte mit Zielwerten verglichen.

Ong²⁴ ist zuzustimmen, dass die Frage, welche Zielwerte Ärzte erreichen sollen, bisher ungeklärt ist. Hinsichtlich des „Adult Treatment Panel III of the US National Cholesterol Education Program“ und der hier genannten Ziele führt der Autor aus, dass sie basierend auf einer Extrapolarisation von Studien und auf epidemiologischen Daten und nicht evidenzbasiert auf Basis von Studien getroffen werden.

Solche Extrapolarisationen sind nicht selten, so hat zum Beispiel McAlister²⁵ neun Leitlinien für Diabetes mellitus, Fettstoffwechsel und Bluthochdruck untersucht und fand darin 338 Empfehlungen. 231 (68 %) zitierten eine randomisierte, kontrollierte Studie als Evidenz, aber lediglich 105 (45 %) dieser RCT basierten Empfehlungen basierten auf einer hohen Evidenzklasse. Dass es möglich ist, Zielwerte evidenzbasiert zu untersuchen, wurde beispielsweise für die Diabetesbehandlung durch die UKPDS-Studie 38, bereits 1998 in BMJ veröffentlicht,²⁶ belegt. Im gleichen Jahr wurde in Lancet von Hansson²⁷ eine Studie mit der Fragestellung eines Zielwerts für die Blutdrucksenkung publiziert. In beiden Fällen wurden die Patienten randomisiert im Hinblick auf die erreichten Surrogatzielwerte, einmal Blutdruck, das andere Mal Blutzuckereinstellung. Damit bestanden bereits bei Marktzugang von Ezetimib Studien, welche aufzeigten, wie evidenzbasierte Zielwerte etabliert werden können.

Auch neuere Studien, wie zum Beispiel die so genannte ACCORD-Studie²⁸, haben die Frage untersucht, ob die niedrigere Senkung, hier des Blutzuckers bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem Zielwert von unter 6,0 % des HbA1c oder aber eine Standardtherapie mit HbA1c von 8,1 % effektiver sei. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus nicht tödlichem Herzinfarkt, nicht

24 Ong, H.T.: Evidence-Based Prescribing of Statins: A Developing World Perspective. In: PLoS Medicine 3 (2006), S. e50.

25 McAlister, F.A.; van Diepen, S.; Padwal, R.S. et al.: How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? In: PLoS Medicine 4 (2007), S. e250.

26 UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. In: BMJ 317 (1998), S. 703–713.

27 Hansson, L.; Zanchetti, A.; Carruthers, S.G. et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. In: Lancet 351 (1998), S. 1755–1762.

28 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. In: New England Journal of Medicine 358 (2008), S. 2545–2559.

tödlichem Apoplex oder Tod durch jede kardiale Ursache. Die Studie musste nach 3,5 Jahren abgebrochen werden, da in der intensivbehandelten Gruppe mit dem niedrigeren Zielwert mehr Todesfälle auftraten. In dieser Gruppe starben 257 Patienten versus 203 Patienten. Der primäre Endpunkt trat bei 352 in der intensivierten Therapie und 371 im Standardarm auf. Es handelt sich um ein weiteres Beispiel, dass es geboten ist, Zielwerte zu hinterfragen. Das einfache Motto „Viel hilft viel“ muss durch evidenzbasierte Daten gestützt sein, damit nicht, wie in dieser Studie, eine Übersterblichkeit auftritt.

Auch die Vielzahl der Leitlinien kann leider nicht darüber hinwegtäuschen, dass auf der Basis klinisch-wissenschaftlicher Studien Zielwerte für LDL-Spiegel bisher nicht untersucht wurden.

Beschluss

Keine Änderung

Residualrisiko trotz Statinbehandlung

9. Einwand

In der Sekundärprävention ist das Residualrisiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Re-Ereignisse trotz Gabe von Statinen immer noch außerordentlich hoch. Bei hausärztlich behandelten KHK-Patienten der GKV mit einem nicht leitlinien-gerechten LDL-C > 100 mg/dl beträgt das residuale 10-Jahres-Risiko bei epidemiologisch geschätzten 33 Prozent (Daten der Firmen MSD und Essex).

Stellungnahme

Es handelt sich um nicht publizierte firmeninterne Daten, die sich der weiteren Bewertung entziehen und der wissenschaftlichen Diskussion nicht gestellt haben.

Beschluss

Keine Änderung

10. Einwand

Könnten alle Patienten mit KHK und einem LDL-Cholesterin > 100 mg/dl in Deutschland die Lipidzielwerte der Leitlinien erreichen, ergebe sich umgelegt auf jeden einzelnen dieser Patienten eine Erwartung, Lebenszeit zu gewinnen, von 1,1 Jahren (Yin 2004).

Stellungnahme

Yin 2004 (Zitat 101: Yin DD, Cook JR, Krobot KJ, Alemao E, Gohlke H. The Potential Benefits of Goal Attainment in CHD Patients Not at LDL-C Goal with Current Statin Therapy in Germany. Drugs affecting lipid metabolism (DALM); 2004: 143 (Abstract & Poster)):

Es handelt sich um einen Abstrakt eines Posters sowie das Poster und nicht um eine Vollpublikation. Eine Vollpublikation wird auch nicht beigefügt.

Die Validität kann aufgrund fehlender Angaben von daher in methodischer Hinsicht nicht beurteilt werden. Epidemiologische Daten sprechen gegen die Annahme, siehe auch unter 5.1.

Beschluss

Keine Änderung

Zusammenfassung

11. Einwand

Alle deutschen Leitlinien, mit Ausnahme einer einzigen, sowie alle internationalen Leitlinien empfehlen eine zielorientierte Therapie. Dies ist medizinisch geboten.

Stellungnahme

Gemäß einer großen Untersuchung bezüglich der Umsetzung der kardiovaskulären Prävention in der täglichen Praxis in mehreren europäischen Ländern wurde festgestellt, dass in der letzten Untersuchung, EUROASPIRE III, d. h. 2006 bis 2007 in 22 europäischen Ländern nur 42,7 % der Patienten nicht die Zielwerte für den Cholesterinlevel erreichen.

Auch wenn die Mehrzahl, wie der Einwänder zu Recht darstellt, der Leitlinien klar die Zielwertbehandlung empfiehlt, fehlt es jedoch, wie bereits oben ausgeführt und in der internationalen Literatur auch diskutiert, dafür an Evidenz aus direkt vergleichenden klinischen Studien, in denen randomisiert Zielwerte verglichen werden. Wie das IQWiG bereits bei seiner „Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ dargelegt hat, also Substanzen, die zu den am besten Untersuchten bezüglich Gesamtsterblichkeit und koronarer Sterblichkeit zählen, zeigt sich hier gemäß 4.5.5 der Zusammenfassung zwischen der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins und dem Ausmaß der Ereignisreduktion weder für die Gesamtsterblichkeit noch für die koronar bedingte Sterblichkeit noch für die nichttödlichen Myokardinfarkte ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Studien, die zwar eine Senkung des LDL-Cholesterins aufgezeigt haben, die jedoch keine Senkung der Mortalität oder Morbidität belegen konnten. Alle diese Fakten zusammen lassen die Eindeutigkeit und Uniformität, mit denen Leitlinien die Botschaft einer zielwertorientierten Behandlung empfehlen und nur wenige Autoren sich problematisierend mit den Daten auseinandersetzen, unverständlich erscheinen.

Die EMEA führt in ihrer Prüfrichtlinie²⁹ unter 2.1 aus, dass das primäre Ziel der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen die Verhinderung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert mit Lipidspiegeln ist. Im Weiteren wird ausgeführt, dass diese Effekte nur in großen und langfristig angelegten klinischen Studien evaluiert werden können. Bis diese Daten zugänglich sind, sollte die Fachinformation ausdrücklich darauf hinweisen, ob ein Nutzen im Hinblick auf Morbidität und Mortalität bekannt oder unbekannt ist.

Auf wissenschaftlicher Basis ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt mangels Studien nicht belegt, ob und welche Therapieziele für welche lipidsenkenden Arzneimittel sachgerecht sind. Zu bedenken ist, dass die hier geführte Diskussion sich nirgendwo auf Ezetimib bezieht, sondern auf andere Arzneimittel, insbesondere die Statine. Diese sind aber nicht Gegenstand des Therapiehinweises.

Beschluss

Keine Änderung

29 European Medicines Agency: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. CPMP/EWP/3020/03. Stand: 29.07.2004. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/302003en.pdf> [21.08.2009].

IV Zielerreichung

IV.I Zielerreichung unter Studienbedingungen

12. Einwand

Feldman 2004, Goldberg 2006 und Catapano 2006 zeigen, dass bei konsequenter Therapie und Nutzung der zur Verfügung stehenden Medikamente eine Zielerreichung durchaus möglich ist.

Stellungnahme

Feldman 2004 (Zitat 36: Feldman T, Koren M, Insull WJ, McKenney J, Schrott H, Lewin A, Shah S, Sidisin M, Cho M, Kush D, Mitchel Y. Treatment of High-Risk Patients With Ezetimibe Plus Simvastatin Co- Administration Versus Simvastatin Alone to Attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. Am J Cardiol 2004;93:1481–1486):

Es handelt sich um eine randomisierte vierarmige Studie, die in 48 Zentren der Vereinigten Staaten an Patienten mit LDL >130 mg/dl und koronarer Herzerkrankung (oder risikoäquivalent) durchgeführt wurde. In den vier Armen wurde eine Monotherapie Simvastatin 20 mg mit verschiedenen Dosierungen von Simvastatin (10, 20, 40 mg) plus Ezetimib (10 mg) verglichen. Die Patienten waren zu Ezetimib verblindet und zu der Dosis von Simvastatin teilverblindet. Es mussten 1.609 Patienten gescreent werden, um 710 in die vier Studienarme (44,1 %) einzuschließen. Der primäre Endpunkt war die Senkung des LDL-Cholesterins nach fünf Wochen. Am Ende der Studie erreichten in den vier Armen den Zielwert (< 100mg/dl) 59 % (Monotherapie), 78 %, 83 % und 86 % der Patienten.

Beurteilung: Die Studie war nicht vollständig verblindet, zum anderen wurde über die Hälfte der Patienten gar nicht aufgenommen, da sie die Studieneinschlusskriterien nicht erfüllten, was dafür spricht, dass die Studie nicht praxisnahe Einschlusskriterien enthielt. Darüber hinaus handelt es sich um eine sehr kurzfristige Studie, für eine Dauertherapie sind fünf Wochen zur Beurteilung, ob letztlich langfristig die Zielwerte erreicht werden können, zu kurz. Ansonsten siehe oben zur Sinnhaftigkeit von Zielwerten.

Goldberg 2006 (Zitat 43:Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe/Simvastatin vs Atorvastatin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia: The VYTAL Study. Mayo Clin Proc. 2006;81(12):1579-1588):

Es handelt sich um eine doppelblind randomisierte Studie, in der die Kombination Ezetimib und Simvastatin an Patienten mit Typ 2 Diabetes (HbA1c \leq 8,5%) und Hypercholesterinämie verglichen wurde mit einer Monotherapie von Atorvastatin. In dieser Studie wurden 2.299 Patienten aufgenommen, von denen letztlich 1.229 (53,5 %) randomisiert wurden. Ein LDL-Zielwert von < 70 mg/dl, das primäre Zielkriterium, erreichten unter Atorvastatin 10, 20 und 40 mg 21,5 %, 35,0 % und 55,2 % der Patienten und in der kombinierten Ezetimib-Simvastatin-Gruppe in verschiedenen Dosierungen 59,7 %, 59,7% und 74,4 % der Patienten. Der primäre Endpunkt der Studie waren LDL-C-Spiegel und nicht das Erreichen von patientenrelevanten Nutzenparametern. Gemessen wurde sechs Wochen nach Randomisierung.

Beurteilung: Es handelt sich ebenfalls um eine vergleichsweise kurze Studie für eine Dauertherapie. Auch in dieser Studie wurde nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten aufgenommen, sodass sich die Frage stellt, inwieweit die Auswahlkriterien für diese Studie die Praxis tatsächlich widerspiegeln. Darüber hinaus werden Maximaldosen nicht eingesetzt. Ezetimib wird in der Standarddosis gegeben, aber nicht die Maximaldosis von Simvastatin und nicht die Maximaldosis von Atorvastatin, sodass ein Dosisbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Catapano 2006 (Zitat 22: Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. Curr Med Res Opin. 2006;22(10): 2041–2053):

Es handelt sich um eine sechswöchige Doppelblindstudie, die multizentrisch durchgeführt wurde, indem bei Patienten mit Hypercholesterinämie (LDL-C ≥ 145 mg/dl und ≤ 250 mg/dl) Simvastatin und Ezetimib gegen Rosuvastatin in insgesamt 6 Armen in verschiedenen Dosierungen getestet wurde. In allen Behandlungsgruppen wurden die Zielwerte zwischen 90 % und 97,5 % der Patienten erreicht. Primärer Endpunkt der Studie waren die Differenzen der prozentualen Veränderung der LDL-Spiegel zwischen der Ezetimibe/Simvastatin- und der Rosuvastatingruppe zwischen Baseline und 6 Wochen gemittelt über die verschiedenen Dosierungen. Unter Ezetimibe/Simvastatin wurden 52–61% Redukti-

on erreicht, unter Rosuvastatin 46–57%, $p \leq 0.001$. Es wurden 5.269 Patienten gescreent, um letztlich 2.959, also 56,1 %, in die Studie aufzunehmen.

Beurteilung: Es handelt sich um eine mit sechs Wochen relativ kurzfristige Studie für eine Dauertherapie, bei der lediglich 56 % der gescreenten Patienten randomisiert werden konnten, so dass sich die Frage stellt, inwieweit diese Studie praxisorientiert ist.

Zusammenfassung:

Längerfristige Studien benennt der Stellungnehmer hier nicht. In der CARE-Studie (Sacks 1996, Zitat 87), die Pravastatin mit Placebo verglich und letztlich, wie unter Einwand 4: Statin-Studien ausgeführt, keine Senkung der Mortalität belegen konnte, zeigte sich eine Abhängigkeit der Ereignisreduktion vom Ausgangswert in der Studie, eine Zielwertauswertung wird nicht vorgenommen.

In der 4S-Studie zeigte sich, dass lediglich 72 % der Patienten unter Simvastatin die Zielwerte erreichen konnten. Leider werten viele längerfristige Studien die Zielerreichung nach den sich im Laufe der Zeit ja gewandelten Zielwerten von Leitlinien nicht aus.

Zu berücksichtigen ist, dass die Erreichung von Zielwerten in klinischen Studien nicht mit der Praxis übereinstimmen muss. Darüber hinaus sind Zielwerte nicht regelhaft Nutzenparameter, es sei denn, es zeigt sich, dass die Zielwerterreichung auch einhergeht mit einer relevanten Reduktion von patientenrelevanten Outcomes, hier insbesondere die Senkung der Mortalität, siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung

IV.II Zielerreichung unter Praxisbedingungen

13. Einwand

Wie Registererhebungen zeigen, bleibt die Zielerreichung in Deutschland in der täglichen Praxis hinter den erreichbaren Werten zurück. In den letzten Jahren hat sich die Situation verbessert, es besteht jedoch nach wie vor eine Versorgungslücke.

Stellungnahme

4E-Register (Assmann 2006) (Zitat 5: Assmann G, Benecke H, Neiss A, Cullen P, Schulte H, Bestehorn K. Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterolemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events Including Physicians' Experience and Evaluation). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13:776-783):

Es handelt sich um eine Registerstudie in 4.401 Praxen von Kardiologen und Internisten. Sie wurde im März 2001 für konsekutive Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 35 bis 65 Jahren durchgeführt. Zirka 92 % erhielten initial Simvastatin und 8,1 % Atorvastatin. Es handelt sich um Patienten sowohl der primären als auch der sekundären Prävention. 56,1 % fallen unter die Sekundärprävention, 43,9 % unter die primäre Prävention. Als Hochrisikopatienten fanden sich 34,9 % der Männer und 5 % der Frauen, 5.011 Patienten in einer Gesamtgruppe von 52.848 Patienten. Nach neun Monaten erreichten in der Hochrisikogruppe 8 % der Männer und 6,2 % der Frauen die Zielwerte.

Beurteilung: Inwieweit die Praxen repräsentativ sind, bleibt unklar. Keine Aussagen bezüglich Ezetimib möglich.

Jannowitz 2008 (Zitat 51: Jannowitz C, Karmann B., Bestehorn K. DMP KHK und Diabetes mellitus – Erfahrungen aus der Primärarztversorgung. <http://www.egms.de/de/meetings/dkvf2008/M0076session26.shtml>):

Es handelt sich um ein Register, das vom März 2006 bis 2007 durchgeführt wurde bei Ärzten in der Praxis. Nähere Angaben zur Art der Praxis lassen sich aus dem Kongressabstract nicht entnehmen. Wie die Autoren selbst schreiben, „ste-

hen allerdings kaum Daten zu den Patientencharakteristika, der Therapie und der Zielwerterreichung der Patienten zur Verfügung“. Eine Vollpublikation wird nicht beigefügt.

Beurteilung: Bei dem jetzigen Veröffentlichungsstand ist die Datenlage leider unvollständig. Dies trifft auch auf diesen Abstract zu. Die Studienautoren sind bei den Firmen MSD und Essex Pharma angestellt. Keine Aussagen bezüglich Ezetimib möglich.

Diabetes aktuell 2008 (Zitat 31: Diabetes aktuell (Redaktion). Mehr als 80% der Herz-Patienten unterbehandelt (Dislipidemia International Survey - Germany DYSIS-G). Diabetes aktuell 2008; 6 (5): 189):

Es handelt sich um einen Bericht über die Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und nicht um eine Vollpublikation. Danach erreichen 52,7 % der Patienten in der Sekundärprävention den LDL-Zielwert von weniger als 100 mg/dl nicht. Nähere Angaben sind dieser Meldung nicht zu entnehmen.

Daten Essex

Es handelt sich um nicht publizierte Daten, die firmenintern sind, die sich einer Diskussion und Bewertung entziehen.

Beurteilung: Gemäß Arzneiverordnungs-Report 2008 ist die Verordnung von lipidsenkenden Mitteln von 1998 bis 2007 gemessen an der definierten Tagesdosis kontinuierlich angestiegen. Insbesondere die Statin-Verordnungen stiegen von 469 Mio. Tagesdosen im Jahr von 1998 auf 2.065 Mio. Tagesdosen im Jahr 2007.³⁰

Nach der EUROASPIRE-Studie³¹ haben die Risikofaktoren Rauchen in den drei Beobachtungszeiträumen von 16,8 % auf 18,4 % in Deutschland zugenommen, Übergewicht und Fettleibigkeit von 82,4 % auf 85,3 % und die Fettleibigkeit von 23,0 % auf 43,1 %. Der Anteil von Patienten mit einem erhöhten Blutdruck fiel im

30 Schwabe, U.; Paffrath, Dieter: Arzneiverordnungs-Report 2008 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. – Heidelberg : Springer Medizin, 2008. Abb. 31.1, S. 649.

31 Kotseva, K.; Wood, D.; Backer, G. de et al.: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. In: Lancet 373 (2009), S. 929–940.

gleichen Zeitraum von 60,7 % auf 55,0 %, ebenso der Anteil mit erhöhten Cholesterinwerten von 94,3 % auf 49,4 % und der Anteil der Patienten mit Diabetes stieg von 13,5 % auf 22,6 %. Damit ist zu konstatieren, dass die Risikofaktoren insgesamt erheblich zugenommen haben. Leider wird nicht länderbezogen, sondern lediglich in der Gesamtauswertung mitgeteilt, dass 42,7 % der Untersuchten nicht die Zielwerte für Cholesterin erreichen. Die Anzahl der Patienten, die lipidsenkende Mittel erhielten, ist in EUROASPIRE für Deutschland von 35,2 % auf 86,9 % gestiegen, die Verordnung von Betablockern von 43,6 % auf 85,0 % und die Gabe von blutdrucksenkenden Mitteln von 80,4 % auf 94,2 %. Damit zeigt sich, dass von 1995/1996 bis 2006/2007 bei Patienten nach koronarem Bypass, perkutaner Intervention, hospitaler Krankenhausaufnahme wegen akutem Myokardinfarkt oder Ischämie eine deutliche Zunahme der Medikation stattgefunden hat.

Beschluss

Keine Änderung

V Versorgungssituation in Deutschland

V.I Mortalität

14. Einwand

Internationale Vergleichsdaten zeigen, dass die Sterblichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland höher liegt als in nahezu allen anderen westlichen Industrieländern (OECD 2008).

Stellungnahme

Bei dem Zitat 77 (OECD. OECD Health Data 2008, Stand Dezember 2008. <http://www.oecd.org/health/healthdata>) handelt es sich um eine Web-Seite mit Informationen zur Beschaffung der OECD Health Data 2008: Statistical indicators for 30 countries.

Allerdings ist es nicht der Literaturartikel selbst. Insofern kann die Abbildung 8, die daraus entnommen sein soll, nicht nachvollzogen werden.

Sterbefälle je 100.000 Einwohner sind jedoch auch im Internet als Gesundheitsberichterstattung des Bundes zugänglich. Von 1980 bis 2007 haben die Todesfälle je 100.000 Einwohner durch Erkrankungen des Herzkreislaufsystems von 719,0 auf 314,9 abgenommen, für die ischämische Herzkrankheit von 221,9 auf 126,1, für sonstige Formen der Herzkrankheit von 146,2 auf 68,7.

Sterbefälle je 100.000 Einwohner - mit und ohne Altersstandardisierung - (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Todesursachen laut "Europäischer Kurzliste", Art der Standardisierung

Die Tabelle bezieht sich auf:

Region: Deutschland, Zu standardisierende Altersgruppen: alle Altersgruppen, Geschlecht: Beide Geschlechter, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 1987"

Europäische Kurzliste	Jahr (Jahre absteigend)							
	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2006	2007
☐ Krankheiten, Verletzungen und Vergiftungen.	1.338,3	1.224,1	1.127,0	1.008,1	885,8	801,6	776,6	766,7
☐ Infektiöse und parasitäre Krankheiten	7,9	7,4	9,0	9,5	11,1	12,0	12,0	13,2
AIDS (HIV-Krankheit)	-	0,1	1,6	2,4	0,6	0,5	0,6	0,5
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	3,1	2,9	3,0	1,9	1,9	2,1	1,9	2,0
☐ Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	29,9	25,1	27,2	30,3	25,2	27,0	24,9	24,1
☐ Krankheiten des Nervensystems und der Sinnersorgane	12,3	12,6	15,6	17,5	17,8	18,6	19,0	17,6
☐ Krankheiten des Kreislaufsystems	719,0	650,1	561,2	478,4	401,8	337,8	322,0	314,9
Ischämische Herzkrankheiten	221,9	226,4	211,8	208,9	174,4	139,6	132,3	126,1
Sonstige Formen der Herzkrankheit	146,2	125,0	112,4	87,8	80,0	68,9	66,1	68,7
Zerebrovaskuläre Krankheiten	179,5	151,2	127,7	112,8	82,9	62,2	59,0	55,0
☐ Krankheiten des Atmungssystems	78,1	77,3	70,0	60,7	53,9	54,5	50,7	52,6
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege	43,0	41,2	36,4	34,8	28,0	25,3	24,1	24,4
☐ Krankheiten des Verdauungssystems	64,7	55,2	51,4	48,1	43,8	42,5	41,7	40,2
Chronische Leberkrankheit	25,5	22,4	22,5	22,9	19,4	16,8	15,9	14,9
Krankheiten der Haut und der Unterhaut	1,1	1,2	1,2	0,8	0,5	0,6	0,6	0,7
☐ Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	5,3	3,7	3,9	2,6	2,0	2,0	2,2	2,1
☐ Krankheiten des Urogenitalsystems	20,9	16,3	13,5	11,2	11,2	13,3	13,7	14,8
Krankheiten der Niere und des Ureters	15,7	12,9	11,0	9,3	9,0	10,4	10,6	11,6
Angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems	2,2	1,8	1,5	1,1	0,9	0,7	0,7	0,6

Die Tabelle wurde am 17.08.2009 11:39 Uhr unter www.gbe-bund.de erstellt.
(Siehe auch mehr Informationen zu: [Datenquelle](#), [Anmerkungen](#)) sowie [Links auf andere Fundstellen](#).)

In der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 33,³² wird in der Einleitung auf Seite 7 Folgendes ausgeführt:

„In Deutschland sinkt jedoch – ebenso wie in den USA und in den meisten westeuropäischen Ländern – seit Beginn der 1980er Jahre die Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit.“

Da neben Risikofaktoren wie Rauchen, Fettstoffwechsel, Diabetes, auch genetische Ursachen eine gewichtige Rolle bei der Entstehung von Herzkreislauferkrankungen spielen, müssen diese bei Ländervergleichen in die Betrachtung mit einbezogen werden.

Beschluss

Keine Änderung

32 Löwel, Hannelore: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Stand: August 2006. URL: http://www.rki.de/clin_100/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownload_sT/herzkrankheit,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/herzkrankheit.pdf [17.08.2009]. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Nr. 33).

V.II Arzneimittelverbrauch

15. Einwand

In Deutschland liegt der Verbrauch bei Lipidsenkern mit 74,5 DDD pro 1.000 Einwohner und Tag an zweitletzter Stelle von 17 OECD-Ländern. Seit dem Ablauf der Patente, insbesondere für Simvastatin konnte sich der Verbrauch gemäß DDD nahezu verdoppeln (Arzneiverordnungs-Report 2003 und 2008 [Nink K, Schröder H 2004; Coca V, Nink K 2008]).

Stellungnahme

Mitgegeben wurde der Arzneiverordnungs-Report 2003 (Zitat 76: Nink K, Schröder H in Schwabe U, Paffrath D (Hrsg). Arzneiverordnungs-Report 2003. Berlin, Heidelberg: Springer 2004, Tabelle 53.4 S. 997), zu den neueren Angaben siehe 2008 (Zitat 23: Coca V, Nink K in Schwabe U, Paffrath D (Hrsg). Arzneiverordnungs-Report 2008. Heidelberg: Springer 2008, Tabelle 48.3 S. 973).

Wie bereits ausgeführt, ist der Gesamtverbrauch bestimmter Medikamente nicht entscheidend, sondern letztlich die Senkung der Mortalität durch eine umfassende Strategie zur Risikoreduktion.

Dass dies in Deutschland bereits gelingt, zeigt die deutliche Senkung der Mortalität durch Herz-Kreislaufkrankungen trotz steigenden Alters in der Bevölkerung.

Nachfolgend werden beispielhaft Studien angeführt, die zur Problematik der Compliance bzw. Adhärenz bei lipidsenkender Therapie gesichtet wurden, da dieses Thema vor allem in der Langzeittherapie von erheblicher Relevanz ist:

Die Rate der Unterbrechung der lipidsenkenden Therapie lag selbst unter den kontrollierten Bedingungen von Studien nach einer tabellarischen Auflistung von Insull³³ zwischen 6 % und 44,6 %:

33 Insull, W.: The problem of compliance to cholesterol altering therapy. In: Journal of Internal Medicine 241 (1997), S. 317–325.

Table 2 Risks of discontinuation of drug treatment for cholesterol reduction and prevention of CHD: clinical trials and HMO

Trial/HMO and reference	Drug	Number of patients	Period of risk	% Risk of discontinuation**
LRC-CPPT [5]	Resin	1906	7.4 yr	27
CDP [6]	Niacin	1119	5.0 yr	10.7
CDP [6]	Clofibrate	1103	5.0 yr	7.4
HHS [7]	Gemfibrozil	2051	5.0 yr	31.3
EXCELL [8]	Lovastatin	6582	1.0 yr	16.5
4 S [9]	Simvastatin	2221	5.4 yr	10.4
LIPID [10]	Pravastatin	4007	4.0 yr	12
WOSCPS [11]	Pravastatin	3302	4.9 yr	29.6
CARE [12]	Pravastatin	2081	5.0 yr	6.0
HMO [13]	Resin	1335*	1.0 yr	33.9
HMO [13]	Niacin	729*	1.0 yr	44.6
HMO [13]	Lovastatin	537*	1.0 yr	12.7
HMO [13]	Gemfibrozil	435*	1.0 yr	28.0

* Number of courses of therapy with estimated annual risk of discontinuation.

** Percent risk of discontinuation over the treatment period.

Nach einem HTA für NICE von Ara³⁴ ist die Compliance außerhalb von klinischen Studien noch sehr viel schlechter. Danach sinkt die Compliance mit der Zeit und kann nach zwei Jahren unter 50 % fallen. Innerhalb der ersten 12 Monate der Therapie sinkt die Compliance am stärksten. Patienten über 60 Jahre sind besser adhärent als solche unter 45 Jahre. Beobachtungsdaten, die in den USA (Medicaid, Kohorte: 35.501) erhoben wurden, zeigen für einen Zeitraum von 3 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten, 60 Monaten und 120 Monaten Adhärenzdaten von 79 %, 56 %, 50 %, 35 % und 42 %.³⁵

In einer zweiten Untersuchung, ebenfalls in den USA, zeigte sich nach sechs Monaten eine Adhärenz von 80 % und nach zwei Jahren von 39 %.³⁶

Jackevicius³⁷ zeigte eine Abhängigkeit der Adhärenz bei über 66-Jährigen in Abhängigkeit von der Erkrankung. Patienten mit akutem Koronarsyndrom versus Patienten mit chronischem Koronarsyndrom versus primäre Prävention zeigten Adhärenzdaten nach zwei Jahren von 40,1 % versus 36,1 % und 25,4 %.

34 Ara, R. u.a.: Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation. Stand: Juli 2009. URL: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1334.pdf> [18.08.2009]. (Health Technology Assessment; Nr. 34).

35 Benner, J. S. u.a.: Long-term Persistence in Use of Statin Therapy in Elderly Patients. In: JAMA 288 (2002), S. 455–461.

36 Caspard H. u.a.: Compliance with a Statin Treatment in an Usual-Care Setting: Retrospective Database Analysis Over 3 Years after Treatment Initiation in Health Maintenance Organization Enrollees with Dyslipidemia. In: Clinical Therapeutics 27 (2005), S. 1639-1646.

37 Jackevicius, C.A.; Mamdani, M.; Tu, J.V.: Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. In: JAMA 288 (2002), S. 462–467.

Obgleich unklar ist, ob diese in den USA beziehungsweise in Kanada erhobenen Daten auf Deutschland übertragbar sind, zeigt sich doch, dass die langfristige Gabe ein Problem darstellt. Die Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität konnte jedoch nur in langfristigen Studien gezeigt werden, die eine langfristige Einnahme in deutlich höherem Maße aufzeigte als in Observationsstudien. Insofern steht nicht nur die Frage nach dem Medikament, sondern insbesondere nach der Adhärenz im Mittelpunkt von Bemühungen zur Verbesserung der Situation.

Beschluss

Keine Änderung

VI Darstellung von Ezetimib im Therapiehinweis

VI.I Zulassung

16. Einwand

Irrtümlich gibt der G-BA im Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ des Therapiehinweises Sitosterinämie als Indikation für die Kombination Ezetimib und Simvastatin an.

Bei der Sitosterinämie handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit weltweit unter 100 Patienten.

(Fachinformation zu Ezetrol und Inegy sowie Lee 2001)

Stellungnahme

Der Einwänder hat Recht, die homozygote Sitosterinämie ist ausdrücklich zugelassen für die Monotherapie mit Ezetimib.

Von daher wird vorgeschlagen, den ersten Absatz in diesem Abschnitt zu ändern, und zwar wie folgt:

„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, und
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.“

Die Änderung ergibt sich aus der Fachinformation.

Der Artikel von Lee 2001 (Zitat 59: Lee MH, Lu K Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. Curr Opin Lipidol. 2001 Apr;12(2):141-9) weist zwar darauf hin, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, Inzidenzen werden jedoch nicht genannt. Für die Zulassung ist die aber an sich richtige Aussage, dass es

sich um eine seltene Erkrankung handelt, hier primär nicht so relevant, anders bei der Einschätzung der Wirksamkeit.

Zur Evidenz siehe auch unter Einwand 3 (III.I).

Beschluss

„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, und
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.“

VI.II Wirksamkeit

Zusätzliche LDL-Cholesterin-Reduktion durch Kombination von Ezetimib mit einem Statin

17. Einwand

In der EASE-Studie (Pearson 2005) betrug die zusätzliche Senkung des LDL 23,1 % und im Durchschnitt lag sie bei 14 % bis 26 %.

Stellungnahme

Die Aussage, die im Therapiehinweis getroffen wurde, bezieht sich auf den Health Technology Assessment Report, einer systematischen Bewertung der Literatur zu Ezetimib, von Ara³⁸, Seite 24. Der HTA-Bericht ist auch im Literaturverzeichnis kenntlich gemacht worden.

Die Studie von Pearson 2005 (Zitat 79: Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A Community-Based, Randomized Trial of Ezetimibe Added to Statin Therapy to Attain NCEP ATP III Goals for LDL Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients: The Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) Trial. Mayo Clin Proc. 2005;80(5):587-595) ist ausgeschlossen worden. Dies ergibt sich aus dem Anhang 4 des HTA-Berichts. Unter anderem erfüllte die Studie mit sechs Wochen dort nicht die vorab definierten Einschlusskriterien. Es erscheint sinnvoll, eine mindestens 12-Wochen-Frist zu setzen, da es sich um eine Dauertherapie handelt.

Die Studie von Bays 2004 (Zitat 10: Bays HE, Ose L, Fraser N, Tribble DL, Quinto K, Reyes R, Johnson-Levonas AO, Sapre A, Donahue SR. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Factorial Design Study to Evaluate the Lipid-Altering Efficacy and Safety Profile of the Ezetimibe/Simvastatin Tablet Compared with Ezetimibe and Simvastatin Monotherapy in Patients with Primary Hypercholesterolemia. Clin Ther. 2004;26(11): 1758-73) wurde in den HTA aufgenommen ebenso wie Goldberg 2004 (Zitat 42: Goldberg AC, Sapre A,

38 Ara, R. u.a.: Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Stand: Mai 2008. URL: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1221.pdf> [21.08.2009]. (Health Technology Assessment; Nr. 21).

Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered With Simvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:620-629).

Feldman 2004 (Zitat 36: Feldman T, Koren M, Insull WJ, McKenney J, Schrott H, Lewin A, Shah S, Sidisin M, Cho M, Kush D, Mitchel Y. Treatment of High-Risk Patients With Ezetimibe Plus Simvastatin Co- Administration Versus Simvastatin Alone to Attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. *Am J Cardiol* 2004;93:1481–1486) wurde gemäß Appendix 4 des HTA-Berichts ebenfalls ausgeschlossen.

Die Studie von Farnier 2005 (Zitat: 34: Farnier M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 102 (2005) 327– 332) lief über sechs Wochen. Dies erfüllte nicht die Einschlusskriterien des HTA-Berichts, die Studie wurde gemäß Appendix 4 ausgeschlossen.

Die Studie von Masana 2005 (Zitat 65: Masana L, Mata P, Gagné C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO, Meehan A, Troxell JK, Gumbiner B. Long-Term Safety and Tolerability Profiles and Lipid-Modifying Efficacy of Ezetimibe Coadministered with Ongoing Simvastatin Treatment: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 48-Week Extension Study. *Clin Ther.* 2005;27:174-184) ist in dem HTA-Bericht als Literaturzitat 122 eingeschlossen worden.

Die Arbeit von Ballantyne 2005 (Zitat 9: Ballantyne CM et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005;149:464-473) ist im HTA-Bericht die Literaturstelle 219. Sie wurde ausgeschlossen. Die Studie war eine 6-Wochen-Studie und erfüllte von daher die Einschlusskriterien nicht.

Die Studie von Goldberg 2006 (Zitat 43: Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe/Simvastatin vs Atorvastatin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia: The VYTAL Study. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(12):1579-1588) ist im HTA-Bericht nicht enthalten, es handelt sich allerdings auch um eine 6-Wochen-Studie.

In der Metaanalyse von Mikhailidis 2007 (Zitat 69: Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(8): 2009–2026) wurden Studien eingeschlossen, die Ezetimib mit einem Statin in Kombination oder Placebo mit einem Statin verglichen. Die Mindestbehandlungsdauer betrug sechs Wochen. Wie der Einwander richtig darstellt, reduzierte sich LDL-C um 23,6 % in der Ezetimib-Kombinationsgruppe.

Zusammenfassung:

Da für die Versorgungssituation bei einer Dauertherapie langfristige Änderungen entscheidender sind als kurzfristige, ist eine Betrachtung der längeren Studien unter dem Aspekt der gesetzlichen Krankenversicherung sinnvoller als kurzfristige Studien. Bei kurzfristigen Studien muss auch bedacht werden, dass sich allein durch die diätetischen Maßnahmen oft Änderungen ergeben. Unter diesem Gesichtspunkt sind Run-in-Phasen unverzichtbar. Die beiden analytischen Betrachtungen in dem HTA-Bericht und in Mikhailidis 2007, welche beide auf systematischer Literaturrecherche beruhen, zeigen, wie wichtig es ist, langfristige Studien durchzuführen, um verlässlichere Werte zu erhalten.

Die Metaanalyse von Mikhailidis wurde gesponsert unter anderem von dem Hersteller Merck. Der HTA-Bericht ist ein von der Pharmaindustrie unabhängiger Bericht, der für das NICE durchgeführt wurde.

Beschluss

Keine Änderung

18. Einwand

Die ENHANCE-Studie von Kastelein wurde über 24 Monate und nicht 24 Wochen durchgeführt, zudem gibt es jetzt von der FDA eine neuere Veröffentlichung aus dem Jahr 2009.

Stellungnahme

Beide Angaben sind korrekt wiedergegeben vom Einwänder. Es wird vorgeschlagen, diese Stellungnahme im Literaturverzeichnis aufzunehmen wie folgt:

FDA: Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor). URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079524.htm> [10.09.2009]

Außerdem ist „24 Wochen“ in „24 Monate“ zu ändern.

Beschluss

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.

Aufnahme in das Literaturverzeichnis:

FDA: Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor). URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079524.htm> [10.09.2009]

VI.III Laufende Endpunktstudie

19. Einwand

Seit 2009 läuft die IMPROVE-IT-Studie mit der Fragestellung, ob die Kombination von Ezetimib plus Simvastatin 40 mg im Vergleich zu Simvastatin 40 mg die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stärker senken kann. Die Studie soll 2012, nach Erreichen der notwendigen 5.250 Endpunkte, abgeschlossen sein.

Stellungnahme

Cannon 2008 (Zitat 18: Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Harrington R, Peterson J, McCrary Sisk C, Strony J, Musliner T, McCabe C, Veltri E, Braunwald E, Califf R. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): Comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2008;156:826-32) ist die Veröffentlichung des Studiendesigns. Ob 2012 die Anzahl der erforderlichen Endpunkte erreicht werden, wird abgewartet werden müssen. Wann die Studie dann veröffentlicht wird, ist weiterhin unklar, da die Hersteller die ENHANCE-Studien mit Ezetimib, wie oben bereits dargestellt, nicht unmittelbar publiziert haben.

Tatsache ist, dass bis heute eine Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durch Ezetimib beziehungsweise ein Zusatznutzen durch Ezetimib nicht belegt ist.

Beschluss

Keine Änderung

VI.IV. Wirtschaftliche Verordnungsweise

Medizinisch sinnvolle Einschränkung

20. Einwand

Die Indikationen sind ausdrücklich zugelassen und werden auch international, zum Beispiel von NICE und dem SMC, empfohlen.

Stellungnahme

NICE 2007 (Zitat 75: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): NICE technology appraisal guidance 132: Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. <http://www.nice.org.uk/TA132> (2007)):

Unter 1.1 und 1.2 der NICE Guidance wird Ezetimib empfohlen bei Patienten, die die Behandlung mit Statinen nicht erhalten können, beziehungsweise eine Kontraindikation aufweisen. Dies entspricht dem Therapiehinweis.

Unter 1.3 wird Ezetimib in Kombination empfohlen, wenn nach Dosistitration der Statine der Zielwert nicht erreicht wird und nachdem ein Wechsel auf ein anderes Statin in Betracht gezogen würde.

Im Weiteren wird darauf hingewiesen, dass eine individuelle Risikobewertung nach der nationalen Leitlinie durchgeführt werden soll.

Beurteilung: Die Unverträglichkeit einer initialen Statintherapie liegt vor bei klinisch signifikanten Nebenwirkungen, die ein nicht zu akzeptierendes Risiko für den Patienten darstellen wie Muskelschmerzen einschließlich Erhöhung der Muskelenzyme als Zeichen des Muskelschadens, signifikante gastrointestinale Störungen und Veränderung der Leberwerte.

Der Therapiehinweis weicht von den NICE-Empfehlungen, insbesondere im Hinblick auf die Zielwerte ab, aber nicht bei dem Aspekt Unverträglichkeit. Zur Problematik der Zielwerte siehe oben.

SMC 2003 (SMC (Scottish Medicines Consortium): Ezetimibe (Ezetrol®). <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/4023.html> (2003)) und

SMC 2005 (SMC (Scottish Medicines Consortium): Ezetimibe/simvastatin (Inegy®) for cholesterol levels. <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/4024.html> (2005)):

Das Scottish Medicine Consortium (SMC) empfiehlt die Monotherapie mit Ezetimib nicht für die breite Anwendung. Die Kombinationstherapie (Handelsname: Inegy) wird nur für Patienten empfohlen, die die Zielwerte nicht erreichen können mit Statinen, auch nicht nach Titration der Dosis und Optimierung des Gebrauchs.

Beurteilung: Zur Zielwerterreichung siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung

21. Einwand

Erstaunlich ist, dass der Therapiehinweis von wenigen Patienten mit Statinunverträglichkeit berichtet. In klinischen Studien wurden Statine von 1 % bis 5 % der Patienten nicht vertragen.

Stellungnahme

Als Zitat wird hier aufgeführt Oh 2007 (Zitat 78: Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids in Health and Disease* 2007, 6:7). In diesem Artikel geht es um die genetischen Determinanten für eine Statinintoleranz und nicht um einen Nebenwirkungssurvey. Zum Hintergrund wird angegeben, dass die Unterbrechungsrate aufgrund von Nebenwirkungen in klinischen Studien 1% bis 5 % beträgt. Bei dieser Aussage wird auf Baigent verwiesen, hierbei handelt es sich um Zitat 8, das der Stellungnehmer selbst einreicht. Diskontinuierungsraten werden aber von Baigent 2005 weder als Ziel der Untersuchung beschrieben noch dargestellt.

Beurteilung: Für Angaben zur Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen ist diese Untersuchung nicht geeignet.

The SEARCH Collaborative Group 2008 (Zitat 97: The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study. N Engl J Med 2008;359:789-99):

Es handelt sich um eine Studie, die genetische Marker untersuchte, die mit einer statininduzierten Myopathie einhergeht.

Beurteilung: Für Angaben zur Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen ist diese Untersuchung nicht geeignet.

Beschluss

Keine Änderung

22. Einwand

Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie werden besonders herausgestellt, diese zeichnen sich aufgrund eines LDL-Cholesterinrezeptordefekts mit besonders hohen LDL-Cholesterin-Werten aus, bei denen Statine nur einen sehr begrenzten Effekt haben, so dass sie auf zusätzliche Strategien angewiesen sind.

Hier wird genannt Goldstein/Brown 1977 und erneut Brown/Goldstein 1986.

Stellungnahme

Zu Brown/Goldstein 1986 (Zitat 16: Brown M, Goldstein J. A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis. Science 232:34-47 (1986)) siehe Einwand 3 (Abschnitt III.I)

Goldstein/Brown 1977 (Zitat 44: Goldstein J, Brown M. Atherosclerosis: The Low-Density Lipoprotein Receptor Hypothesis. Metabolism 1977; 26(11):1257-75): Es handelt sich um einen narrativen Review (Übersichtsarbeit) verbunden mit der Präsentation einer Hypothese und nicht um eine Studie zu Wirksamkeit und Sinnfälligkeit von Ezetimib.

Beurteilung: beide Publikationen erlauben keine Aussage zu Ezetimib

Beschluss

Keine Änderung

23. Einwand

Die Fachinformationen von EZETROL® und INEGY® binden den Einsatz der beiden Medikamente bei primärer Hypercholesterinämie ausdrücklich an „Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht“. Somit wird die therapeutische Notwendigkeit von der Zulassung geradezu vorausgesetzt. Diese Verknüpfung fehlt im vorliegenden Therapiehinweis.

Stellungnahme

Die von der Fachinformation vorgegebenen Anwendungsgebiete werden im Therapiehinweis unter „Zugelassene Anwendungsgebiete“ aufgeführt, sodass sich der Einwand nicht erschließt.

Beschluss

Keine Änderung

24. Einwand

Im vorliegenden Entwurf wird auf Hochrisikopatienten abgestellt, d. h. Patienten mit einer zu erwartenden Ereignisrate > 20 % in zehn Jahren auf Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren. Es fehlen die in der Arzneimittel-Richtlinie ausdrücklich genannten Patienten mit KHK oder einem Risikoäquivalent (Diabetes mellitus oder pAVK), deren Zehnjahresereignisrisiko ebenfalls über 20 % liegt, ohne dass hierzu eine Risikokalkulation erforderlich wäre.

Stellungnahme

Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit Ereignissen ein solches Risiko aufweisen. Es ist jedoch sinnvoll, dies zur Verdeutlichung einzufügen, wie es auch in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie unter § 35 formuliert ist.

Beschluss

Der Satz heisst dann wie folgt:

„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)).

Einschränkung im Therapiehinweis

25. Einwand

Durch den Therapiehinweis wird die Sitosterinämie von der Versorgung ausgeschlossen. Dieser Ausschluss ist aber durch keine Form durch die vorausgehenden Informationen und Feststellungen gerechtfertigt.

Stellungnahme

Wie der Einwänder dargestellt hat, ist die Sitosterinämie eine seltene Erkrankung mit weniger als etwa 100 Fällen weltweit.

Beschluss

Aufnahme der zugelassenen homozygoten familiären Sitosterinämie unter den Ausnahmen in den „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“.

Der Absatz würde wie folgt lauten:

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

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder ...“

26. Einwand

Patienten, die Kandidaten für eine Lipidapherese sind, wird die Therapie mit Ezetimib vorenthalten.

Stellungnahme

Der Therapiehinweis hat diese Patientengruppe ausdrücklich als Ausnahme erwähnt.

Beschluss

Keine Änderung

27. Einwand

Da von einer Therapie mit Statinen nicht jeder Patient im gleichen Maße profitiert, sind auch kombinierte Ansätze zur Zielerreichung notwendig. In der Untergruppe der 4S-Studie wiesen Miettinen et al. 1998 nach, dass eine Statintherapie nicht in jedem Fall eine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterins bewirken konnte. Dies betraf etwa 25 % der Patienten in der Studie.

Stellungnahme

Miettinen 1998 (Zitat 68: Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. Finnish 4S Investigators. BMJ. 1998;316:1127-1130) untersuchte die Subgruppe der finnischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die in die 4S-Studie aufgenommen wurden. Es handelt sich um eine Post-hoc-Subgruppenanalyse der 4S-Studie, deren Validität begrenzt ist.

Beurteilung: keine Aussage bezgl. Ezetimib möglich

Beschluss

Keine Änderung

28. Einwand

Bei Patienten mit erhöhtem vaskulärem Risiko sieht die AkdÄ in ihren Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit aus dem Jahr 2004 einen LDL-Cholesterinzielwert von unter 100 mg/dl vor. Der Therapiehinweis widerspricht ausdrücklich der zitierten Leitlinie der AkdÄ.

Stellungnahme

Auf Seite 18 der Therapieempfehlungen (Zitat 2: AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft). Arzneiverordnung in der Praxis: Koronare Herzkrankheit.

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 1. Auflage 2004) wird unter Hyperlipidämie (Fettstoffwechselstörung) Folgendes ausgeführt:

„Unter den behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren kommt den Lipiden nach dem Zigarettenrauchen die wichtigste Bedeutung zu (...).“

Die lipidsenkende Therapie mit Statinen ist mit zwei Pfeilen gekennzeichnet, d. h. die Aussage wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien beziehungsweise durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Im Folgenden heißt es:

„Bei Patienten mit KHK wird eine Senkung des LDL-Cholesterins auf < 100 mg/dl empfohlen. Als Mittel der ersten Wahl werden Statine eingesetzt.“

Diese Aussage ist für die Statine auch unzweifelhaft, wie die Arzneimittelkommission schreibt, belegt. Ein entsprechender Beleg für Ezetimib fehlt aber. Im Original heißt es zu Ezetimib: „Über klinische Wirksamkeit und UAW liegen noch keine ausreichenden Daten vor.“

Beurteilung: zur Zielwertdiskussion vergleiche Einwand 8: Leitlinien

Die vom Antragsteller selbst eingewandte Arbeit von Assmann (Zitat 5: Assmann G, Benecke H, Neiss A, Cullen P, Schulte H, Bestehorn K. Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterolemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events Including Physicians' Experience and Evaluation). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13:776-783) definiert unter „primärer Prävention“ Patienten, die kein kardiovaskuläres Ereignis hatten. Diese machten immerhin in der Kohorte von 52.848 Patienten in den Praxen 56,1 % aus. Als Hochrisikopatienten werden 4.938 Männer in dieser Gruppe und 73 Frauen, also insgesamt 5.011 Patienten genannt. Damit entsprechen in der Gruppe der Primärprävention lediglich 16,9 % der Patienten einer Behandlungsindikation. Vor der Behandlung lagen bei 8.773 oder 16,6 % der Patienten in der primären Präventionsgruppe die LDL-Cholesterinwerte niedriger als die NCEP-ATP-III-Zielwerte.

Beurteilung: Da angegeben wird, dass bei 92,1 % der Patienten ein Behandlungsbeginn mit Simvastatin erfolgte, stellt sich die Frage, ob hier nicht eine Fehlversorgung mit Statinen in einem erheblichen Umfang stattgefunden hat im Sinne einer Überversorgung. Insofern ist es richtig, auch bei der Gabe von Statinen vor Beginn der Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko abzustellen und nicht isoliert auf Cholesterinzielwerte.

Beschluss

keine Änderung

Projizierter Nutzen von Ezetimib

29. Einwand

Jedes durch Ezetimib gewonnene Lebensjahr kostet 20.000 Euro und durch die Gabe von Ezetimib 7 mg/dl zu einer laufenden Statingabe im Zeitverlauf, wie die Abbildung zeigt, überleben mehr Hochrisikopatienten unter einer maximalen Titration der Statine.

Stellungnahme

Cook 2004 a (Zitat 27: Cook JR, Yin DD, Krobot KJ, Alemao E, Veltri E, Lipka L, et al. Projected Benefit of Ezetimibe in CHD Patients not at LDL-C Goal with Current Statin Therapy in Germany. Drugs affecting lipid metabolism (DALM); 2004a: 143 (Abstract & Poster)) ist ein Poster zum projizierten Benefit und keine Studie in der realen Versorgung.

Cook 2004 b (Zitat 25: Cook JR, Yin D, Alemao E, Davies G, Krobot KJ, Veltri E, et al. Cost-effectiveness of ezetimibe coadministration in statin-treated patients not at cholesterol goal: application to Germany, Spain and Norway. Pharmacoeconomics 2004b; 22 Suppl 3:49-61) ist eine Untersuchung zur Kosteneffektivität.

Cook 2004 c (Zitat 26: Cook JR, Yin D, Alemao E, Drummond M. Development and validation of a model to project the long-term benefit and cost of alternative lipid-lowering strategies in patients with hypercholesterolaemia. Pharmacoeconomics 2004c; 22(Suppl 3):37-48) befasst sich ebenfalls mit einer Kostenanalyse und nicht mit der realen Versorgungswirklichkeit.

Beurteilung: Belege für den Nutzen von Ezetimib lassen sich den vorgelegten Publikationen nicht entnehmen.

Beschluss

Keine Änderung

Projizierte Auswirkung der Einschränkung

30. Einwand

In Neuseeland wurde aufgrund einer Referenzpreisbildung für Statine im Ergebnis ein Anstieg des LDL-Cholesterins um 33,6 % festgestellt. Thrombotische Gefäßereignisse stiegen signifikant von 9 Fällen vor der Umstellung auf 27 Fälle nach der Umstellung.

Baessler et al. 2005 zeigte anhand deutscher Daten, dass bei Patienten, die mit Statinen den angestrebten Zielwert nicht erreichen können, das Eintreten von

Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache oder eines nichttödlichen Herzinfarkts zweimal höher lag als bei Patienten, die den Zielwert erreichten.

Für die GKV, die 112.000 hausärztlich betreute KHK-Patienten jetzt mit Ezetimib versorgt, würden in den nächsten zehn Jahren geschätzt 12.800 schwerwiegende koronare Ereignisse auftreten. Diesen Daten liegt eine Metaanalyse von Gold zugrunde.

Stellungnahme

Thomas und Mann 1998 (Zitat 98: Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *Lancet*. 1998;352:1830-1831):

Die Autoren berichten, dass in Neuseeland Patienten in Folge einer Referenzpreisbildung auf Fluvastatin, als einziges voll erstattungsfähiges Statin, umgestellt wurden. Sie untersuchten 126 Patienten in der Region Otago in Neuseeland, die von Simvastatin auf Fluvastatin umgestellt wurden. Bei 94 % der Patienten stiegen die LDL- und/oder Gesamtcholesterinwerte an, 27 Patienten erlitten sechs Monate nach Umstellung von Simvastatin ein kardiovaskuläres Ereignis. In den sechs Monaten noch unter Simvastatin davor waren es 7 Patienten.

Wie die Autoren selbst schreiben, handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die keine kausale Assoziation beschreibt. Vielmehr liegt es in der Natur der Erkrankung, dass sie progressiv ist und daher die Ereignisse ein Ausdruck dieser Progression sind. Ob allerdings eine Verdreifachung der Raten allein darauf zurückzuführen ist, erscheint den Autoren eher unwahrscheinlich.

Beurteilung: Die Angaben zur absoluten Höhe des Cholesterin beziehungsweise LDL-Wertes fehlen (angegeben werden nur prozentuale Veränderungen). Darüber hinaus stiegen auch die Triglyzeride an. Inwieweit andere Risikofaktoren angestiegen sind, ist unklar. Eine Placebogruppe fehlt. Aussagen bezgl. Ezetimib lassen sich aus dieser Arbeit nicht ableiten.

Eine andere Arbeit, die sich mit dem Wechsel innerhalb einer Arzneimittelgruppe beschäftigt, ist die von Usher-Smith.³⁹ Hier wurden 70 Patienten, die mit einem

39 Usher-Smith, J.A.; Ramsbottom, T.; Pearmain, H. et al.: Evaluation of the cost savings and clinical outcomes of switching patients from atorvastatin to simvastatin and losartan to candesartan in a Primary Care setting. In: *International Journal of Clinical Practice* 61 (2007), S. 15–23.

der potentesten Statine bezüglich der LDL-Senkung, Atorvastatin, behandelt wurden, auf Simvastatin umgestellt. Nach vier Monaten zeigte sich bezüglich des Gesamt-LDLs keine signifikante Änderung, lediglich ein Patient wurde wegen visueller Symptome, die auf Simvastatin ursächlich bezogen wurden, auf Atorvastatin umgestellt innerhalb von vier Monaten. Auch HDL zeigte einen nicht signifikanten Anstieg. 19 Patienten wurden nicht umgestellt, 8 Patienten, weil sie eine Intoleranz gegen Simvastatin angaben, 8 weitere Patienten, weil sie nicht die Zielwerte erreichten, 4 waren Transplantationspatienten, 4 nannten administrative und soziale Gründe, 3 hatten eine Hypertriglyzeridämie, 2 ein chronisches Nierenversagen, 2 Patienten erhielten Warfarin, 1 Patient Amiodaron und 1 Patient wurde in der Secondary Care umgestellt.

Beurteilung: Hier zeigt sich, dass die Umstellung von Atorvastatin 10 mg oder 20 mg auf Simvastatin eher unproblematisch erschien. Allerdings gelten auch für diese Arbeit die gleichen Einschränkungen wie für die von Thomas und Mann.

In Deutschland sind Festbeträge zu Statinen seit dem 01.01.2005 in Kraft. Die Sterbeziffern der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zeigt auch für die Jahre 2005 bis 2007 eine deutliche Reduktion der Todesraten bezüglich der Krankheiten des Herzkreislaufsystems, aber auch ischämischer Herzkrankheiten.

Baessler 2005 (Zitat 7: Baessler A, Fischer M, Huf V et al. Failure to achieve recommended LDL cholesterol levels by suboptimal statin therapy relates to elevated cardiac event rates. *Int J Cardiol.* 2005;101:293-298):

Es handelt sich um eine Untersuchung in Deutschland, eine so genannte „nested case-control“-Studie in 17 Rehabilitationseinrichtungen. Aufgenommen wurden Patienten mit einem Herzinfarkt unter 60 Jahre und einer entsprechend positiven Familienanamnese. Die Kohorte bestand aus 2.045 Patienten, 1.396 wurden mit Statinen behandelt, 649 wurden nie behandelt. In der Fallkontrollstudie wurden 173 Patienten mit Herzinfarkt, die nachfolgend ein kardiales Ereignis erlitten hatten (Fälle), verglichen mit Herzinfarktpatienten, die eventfrei geblieben waren (Kontrollen). Für jeden Fall der Gruppe Herzinfarkt plus nachfolgendes Ereignis wurden zwei Patienten ohne Ereignis der Kontrollgruppe zugeordnet, sodass 173 versus 346 Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Optimale Statintherapie war definiert als LDL < 115 mg/dl.

11 % der Patienten der Gruppe Herzinfarkt plus nachfolgendes Ereignis sind optimal therapiert worden, 43,4 % suboptimal und 45,7 % waren unbehandelt. Bei

den Patienten der Gruppe Herzinfarkt ohne nachfolgendes Ereignis gab es mehr Patienten, die optimal behandelt wurden. Die entsprechenden Anteile (optimal, suboptimal, unbehandelt) betragen 21,4 % versus 47,7 % versus 30,9 %.

Wie die Autoren selbst schreiben, handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die nicht randomisiert durchgeführt wurde. Methodisch muss man einschränkend zusätzlich sagen, dass nicht kontrolliert werden konnte, ob die Patienten regelmäßig ihre Statine genommen haben.

Beurteilung: Die Arbeit wurde 2003 eingereicht, von wann bis wann sie durchgeführt wurde, ist aus der Publikation nicht zu entnehmen. Die Festbeträge sind aber, wie oben bereits ausgeführt, am 01.01.2005 in Kraft getreten, sodass Auswirkungen durch die Festbetragsregelung sich gar nicht ergeben konnten.

Geschätzte Daten der Firma sind für die GKV nicht belastbar. Zur Metaanalyse von Gold siehe Einwand 4: Statin-Studien. Weder die Studie noch die Metatanalyse erlauben Aussagen zu Ezetimib.

Beschluss

Keine Änderung

Preisvergleichsliste

31. Einwand

Die Preise von Nikotinsäure sind vom Hersteller zum 01.08.2008 erhöht worden. Die Tabelle sollte daher in der endgültigen Version des Therapiehinweises aktualisiert werden.

Stellungnahme

Eine Aktualisierung der Therapiehinweise erfolgt immer vor Veröffentlichung.

Beschluss

Aktualisierung der Preisvergleichsliste erfolgt vor der Veröffentlichung.

Therapiealternative

32. Einwand

Der G-BA listet Therapieoptionen in der Preisvergleichsliste im Abschnitt „Kosten“. Er erwähnt jedoch nicht, ob diese zur Monotherapie oder Ergänzung zu Statinen anzuwenden sind, welche Senkung des LDL-Spiegels damit zu erreichen ist, ob der Nutzen dieser Wirkstoffe durch Studien belegt ist und welche Limitationen für den klinischen Einsatz bestehen. In dieser Form kann weder der Therapiehinweis noch die Preisvergleichsliste dem Arzt eine wissenschaftlich begründete Therapieempfehlung für Hochrisikopatienten geben.

Stellungnahme

Die im Abschnitt „Kosten“ dargestellten Arzneimittelkosten sind keine Preisvergleichsliste, sondern eine reine Kostentabelle.

Beschluss

Keine Änderung

33. Einwand

Die lediglich eingeschränkte Empfehlung einer Ezetimibtherapie stellt eine Ungleichbehandlung dar, mit der ausgerechnet der Wirkstoff benachteiligt wird, mit dem in Kombination mit einem Statin die größte Wahrscheinlichkeit besteht, das Therapieziel der LDL-Cholesterinsenkung zu erreichen.

Stellungnahme

Catapano 2009 (Zitat 21: Catapano AL. Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2): 431-47):

In dieser Arbeit wird im Überblick zur Ezetimib-/Statintherapie auf Seite 437 ausgeführt, dass die LDL-Spiegel signifikant mehr gesenkt werden unter der Kombination Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zur Statinmonotherapie.

Der Bundesausschuss hat die LDL-Cholesterinsenkung von Ezetimib als Wirkmechanismus nicht bestritten. Allerdings ist das Therapieziel nicht die Senkung von LDL-Cholesterinwerten, sondern die Verhinderung von Todesfällen und vaskulären Ereignissen. Nur diese sind patientenrelevant.

In der Arbeit werden aber auf Seite 434 in der Tabelle 2 interessante Gegenüberstellungen der Leitlinien abgebildet, die zeigen, dass keineswegs die Fachgesellschaften wie

- ESC (European Society of Cardiology)
- EASD (European Association for the Study of Diabetes) oder
- NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III)

gleiche Werte vorgeben:

Table 2. Consensus treatment targets for lipid-lowering therapy stratified by risk categories

Cardiovascular risk category	LDL-C goal		
	ESC ²³	EASD ²²	NCEP ATP III ²⁵
Very high risk		< 1.8 mmol/L (< 70mg/dL)	
High risk	< 2.5 mmol/L (< ~100 mg/dL)	< 2.5 mmol/L	< 100 mg/dL
Optional goal	< 2 mmol/L (< ~80 mg/dL)		< 70 mg/dL (1.8 mmol/L) ¹⁴
Moderately high risk	NA		< 130 mg/dL
Moderate risk	NA		< 160 mg/dL
Lower risk	< 3 mmol/L (< ~115 mg/dL)		< 160 mg/dL

EASD, European Association for the Study of Diabetes; ESC, European Society of Cardiology; JBS, Joint British Societies; NA, not applicable

Siehe auch oben.

Beschluss

Keine Änderung

Fibrate

34. Einwand

Fibrate sind im Wesentlichen geeignet zur Triglyzerinsenkung und Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Entsprechend werden sie auch eingesetzt. Wenn ein Fibrat in Kombination mit Simvastatin gegeben wird, muss die Dosis auf 10 mg begrenzt werden. Ob die Kombination eines Fibrats mit einem Statin einen therapeutischen Nutzen darstellt, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Stellungnahme

Gagné et al. 2002 (Zitat 39: Gagné C et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin or Simvastatin in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2002 May 28;105(21):2469-75):

Es handelt sich um eine randomisierte dreiarmlige Studie an 50 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei der keine Fibrate, zum Einsatz kamen.

Beurteilung: Zur Stützung, dass Ezetimib besser als Fibrate einen Parameter senkt, sind direkt vergleichende Studien notwendig.

Miller et al. 1998 (Zitat 70: Miller DB, Spence J. Clinical Pharmacokinetics of Fibrates. *Clin. Pharmacokinet.*, 1998, 34:155–162):

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit (narrativer Review) zur klinischen Pharmakokinetik.

Graham 2007 (Zitat 46: Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. ESC Guidelines: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14 Suppl 2:E1-E40):

Siehe oben.

Rubins et al. 1999 (Zitat 85: Rubins HB et al. Gemfibrozil for The Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Men with Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. N. Engl. J. Med., 1999, 341:410–418):

Es handelt sich um eine doppelblind randomisierte klinische Studie von Gemfibrozil versus Placebo an 2.531 Männern mit KHK.

Beurteilung: Keine Studie zu Ezetimib.

Ballantyne et al. 2005 (Zitat 9: Ballantyne CM et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. Am Heart J 2005;149:464-473):

Siehe oben.

BfArM 2008 (Zitat 11: BfARM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II: Fibrat-haltige Arzneimittel).

http://www.bfarm.de/cIn_030/nn_1160684/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-fibrate.html__nnn=true):

Es handelt sich um einen Bescheid zur Gefahrenabwehr von Fibraten. Es finden sich keine Aussagen zu Ezetimib.

Prueksaritanont et al. 2002 (Zitat 83: Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y et al. Effects of Fibrates on Metabolism of Statins in Human Hepatocytes. Drug Metab. Disp., 2002, 30:1280–1287):

Keine klinische Studie zu Ezetimib, sondern In-vitro-Arbeit zu Fibraten.

The ACCORD Study Group 2007 (Zitat 95: The ACCORD Study Group. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study (ACCORD-MIND): Rationale, Design, and Methods. Am J Cardiol. 2007 Jun 18;99(12A):21i-33i):

Es handelt sich um den klinischen Prüfplan zum Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Primäre Studienhypothese: über einen Zeitraum von 40 Monaten gelingt es in der Gruppe mit intensi-

ver glykämischer Kontrolle (Zielwert HbA1c < 6,0%) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer normalen glykämischen Kontrolle (Zielwert HbA1c 7,0 – 7,9%) besser den konginitiven Abbau zu verlangsamen.

Beurteilung: Berichtet wird das Studiendesign, aber nicht die Ergebnisse, die laut Stellungnehmer im Jahre 2010 vorliegen werden.

Nikotinsäure

Birjmohun et al. 2005 (Zitat 12 Birjmohun RS et al. Efficacy and Safety of High-Density Lipoprotein Cholesterol-Increasing Compounds. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. JACC Vol. 45, No. 2, 2005 January 18, 2005:185–97):

Es handelt sich um eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter klinischer Studien zu Fibraten und Niacin und nicht zu Ezetimib.

Zitat 67 (Merck KGaA. Fachinformation Niaspan®. Fachinformation, Stand Oktober 2005) ist die Fachinformation zu Nikotinsäure.

Zitat 52 (Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, Wentworth C. Discontinuation of Lipid Modifying Drugs Among Commercially Insured United States Patients in Recent Clinical Practice. Am J Cardiol 2007;99:530 –534):

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie über Patienten, die angestellt und kommerziell versichert waren in verschiedenen Landesteilen der USA. Die Studie wurde von Merck und Co. unterstützt. Bezüglich der Unterbrechung der lipidsenkenden Medikation fand sich als mediane Zeit 8,2 Monate für Gallensäurebinder, 12 Monate für Niacin, 17,4 Monate für Fibrate, 27,5 Monate für Statine. Die Inzidenz auf ein Jahr berechnet betrug 68,3 % für Gallensäurebinder, 55,4 % für Niacin, 39,9 % für Fibrate und 33,0 % für Ezetimib sowie 28,9 % für die Statinanwender. Diese Unterschiede waren jeweils im Vergleich zur Statingruppe signifikant ($p < 0,001$).

Beurteilung: Diese Studie zeigt, dass die Inzidenz eines Behandlungsabbruches bei Statinanwendern signifikant geringer ist als bei Patienten, die Ezetimib einnehmen. Am höchsten ist sie bei Gallensäurebindern. Aufgrund des Studiende-

signs ist allerdings die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation fraglich.

Zitat 71 (MSD SHARP & DOHME. Fachinformation ZOCOR®/ZOCOR® FORTE. Fachinformation, Stand April 2008) ist die Fachinformation von Zocor®, das Simvastatin enthält.

Anionenaustauscher

Andrade et al. 1995 (Zitat 3: Andrade SE et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs - do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? N Engl J Med. 1995; 332:1125-31):

Es handelt sich um eine Kohortenstudie zur Compliance, die in zwei „health maintenance organizations (HMOs)“ in den USA durchgeführt wurde in den Jahren 1988 bis 1990. Die Ein-Jahres-Absetzungs-Wahrscheinlichkeit betrug 41% für Gallensäurebinder, 46 % für Niacin, 15 % für Lovastatin und 37 % Gemfibrozil. Ezetimib ist nicht genannt.

Lipid Research Clinics Program 1984 (Zitat 64: Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. JAMA. 1984; 251(3):351-64):

Es handelt sich um eine klinische Studie zu dem Gallensäurebinder Cholestyramin versus Placebo, die über 7,4 Jahre durchgeführt wurde und harte Endpunkte beinhaltete.

Beurteilung: Ezetimib war nicht Bestandteil der Studie.

Tikkanen et al. 1996 (Zitat 99: Tikkanen MJ. Statins: within-group comparisons, statin escape and combination therapy. Curr. Opin. Lipidol., 1996, 7:385–388) bespricht ausschließlich Statine und nicht Ezetimib in seinem 1996 publizierten Artikel. Es handelt sich um einen narrativen Review und nicht um eine klinische Studie.

Beschluss

Keine Änderung

Erhöhung der Statindosis

35. Einwand

Die Dosistitration bis zur Höchstdosis eines Statins stellt oft kein zielführendes Vorgehen dar.

Stellungnahme

Knopp 1999 (Zitat 56: Knopp H. Drug Treatment of Lipid Disorders. N Engl J Med 1999;341:498-511):

Es handelt sich um einen Übersichtsartikel, in dem mitgeteilt wird, dass im Allgemeinen die Verdopplung der Dosis oberhalb der minimal effektiven Dosis die LDL-Cholesterolkonzentration um zusätzliche 6 % senkt. Im Kapitel „Wirksamkeit“ im Therapiehinweis ist dieses auch entsprechend dargestellt worden.

Leitersdorf 2001 (Zitat 60: Leitersdorf E. Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. Eur Heart J Supplements;3 (Suppl E):E17–E23 (2001)):

Es handelt sich ebenfalls um eine Übersichtsarbeit. Dass der Anstieg der Nebenwirkungen bei den Statinen dosisassoziiert ist, ist unbestritten.

Assmann 2008 (Zitat 4: Assmann G et al. Effects of ezetimibe, simvastatin, atorvastatin, and ezetimibe-statin therapies on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia. Curr Med Res Opin. 2008 Jan;24(1):249-59):

Die Arbeitsgruppe um Assmann führte eine Post-hoc-Analyse von zwei randomisierten klinischen Studien durch. Im Ergebnis kommen sie dazu, dass die Ezetimib-Monotherapie Sitosterol und CamposteroL reduzieren und Statine DesmosteroL und LathosteroL. Bei der gemeinsamen Gabe von Ezetimib mit einem Statin werden alle Sterolspiegel reduziert. Aussagen zum klinischen Effekt finden sich in der Arbeit nicht.

Beschluss

Keine Änderung

VI.V NICE- und SMC-Bewertung von Ezetimib

36. Einwand

Sowohl das NICE als auch das SMC empfehlen in Übereinstimmung mit dem Zulassungsstatus Ezetimib als Zusatztherapie bei Patienten, die mit einem Statin allein nicht die empfohlenen LDL-Zielwerte erreichen. Der G-BA hat die NICE-Bewertung im Literaturverzeichnis ausgeführt, er folgt ihm aber nicht, sondern schränkt im Therapiehinweis abweichend von NICE die Verordnung weiter ein, ohne dass dies begründet ist.

Stellungnahme

Zitat 91 (SMC (Scottish Medicines Consortium). Ezetimibe (Ezetrol®). <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/4023.html> (2003)) und Zitat 92 (SMC (Scottish Medicines Consortium). Ezetimibe/simvastatin (Inegy®) for cholesterol levels. <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/4024.html> (2005)):

Siehe oben.

NICE (Zitat 75: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE technology appraisal guidance 132: Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. <http://www.nice.org.uk/TA132> (2007)) schränkt Ezetimib gleichfalls ein:

- unter 1.1 auf Patienten mit Kontraindikationen zu Statinen, dies entspricht dem Entwurf des Bundesausschusses;
- unter 1.1 auf Patienten, die Statine nicht vertragen, dies entspricht gleichfalls dem Entwurf des Bundesausschusses
- unter 1.3 auf Patienten, die die LDL-Zielwerte nicht erreichen trotz adäquater Dosistitration eines Statins oder aber die Dosis wurde nicht toleriert
und
in Betracht gezogen werden sollte der Wechsel auf ein anderes alternatives Statin.

Unter 4.1.1 wird im Weiteren zur klinischen Wirksamkeit ausgeführt, dass es keine Studien gibt, in denen Lebensqualität oder klinische Endpunkte wie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gefunden wurden; in den Studien waren

Outcome-Parameter klinische Endpunkte wie Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzerinkonzentrationen.

Unter 4.1.12 wird ausgeführt, dass eine Metaanalyse klinischer Studien, vier RCTs, einen Zusammenhang zwischen dem LDL, Reduktion von koronaren Ereignissen und Statinen fand. Eine weitere Analyse von neun Studien mit Nichtstatinen und zehn Studien mit Statinen zeigte keine Differenz.

In seiner Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin aus dem Jahr 2009 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gleichfalls eine Metaanalyse durchgeführt.⁴⁰ Hierbei zeigte sich kein Effekt auf die Mortalität.

Der Bundesausschuss hat in seinen Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise klar gemacht im dritten Absatz („Für Ezetimib allein und in Kombination liegen keine harten Endpunkte erfassende Studien vor.“), warum er für Ezetimib sehr strenge Anforderung an eine wirtschaftliche Verordnungsweise stellt. Er hat auch dargelegt, warum er die Titrationsstrategie zu Zielwerten für nicht ausreichend hält.

Der Bundesausschuss hat damit seine maßgeblichen Überlegungen in den Therapiehinweis selbst geschrieben. Das NICE hat sich trotz des fehlenden Belegs von Senkung der Morbidität und Mortalität anders entschieden.

Wäre die Datenlage eindeutig, bedürfte es keiner Interpretation.

Beschluss

Keine Änderung

40 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.): Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin: Arbeitspapier Version 1.0. Stand: 15.08.2005. Köln, 2005. URL: http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Nutzenbewertung_der_Statine_unter_besonderer_Beruecksichtigung_von_Atorvastatin.pdf [14.08.2009].

Fazit

37. Einwand

Der Einwänder schlägt vor, den Abschnitt von „Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie“ bis „Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde“ wie folgt zu fassen:

„Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die ein hohes Risiko für Ereignisse haben (Patienten mit KHK und äquivalentem Risiko, 10-Jahres-Ereignisrisiko > 20 %, s. o.), und bei denen Statine in der höchsten verträglichen Dosis allein nicht ausreichen, den LDL-Cholesterinspiegel auf den Zielwert zu senken.“

Stellungnahme

- Unverträglichkeit und Nebenwirkungen sind bereits Bestandteil des Therapiehinweises.
- Die generelle Einschränkung der Behandlung von den Fettstoffwechsel beeinflussenden Arzneimitteln auf Hochrisikofaktoren ist bereits Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie und wurde im Therapiehinweis wiederholt.
- Eine Hochdosierung der Statine ist nicht belegt mit einer besseren Reduktion von Mortalität und Morbidität. Eine direkte Evidenz dafür fehlt.
- Es ist nicht belegt, dass die zusätzliche Gabe von Ezetimib in der Lage ist, Morbidität und Mortalität zu senken.

Beschluss

Keine Änderung

3.1.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. vom 09.04.2009

Einleitung

Der DGFF „geht es vordringlich nicht um das Präparat Ezetimib, die dazu vorliegenden Studien können die Mitglieder Ihrer Gremien beurteilen.“ Die DGFF ist irritiert über allgemeine und spezielle Aussagen zum Komplex Cholesterin und Atherosklerose, die nach ihrer Auffassung nicht den Ergebnissen der weltweiten Forschungen der letzten Jahre entsprechen. Aufgrund der Datenlage spricht sich die DGFF für die zielorientierte LDL-Cholesterinsenkung („Treat-to-Target“) aus.

38. Einwand

1. Hinweise für die Beziehungen zwischen erhöhtem Cholesterin als kausalem Faktor der Atherosklerose

Stellungnahme

Eingereicht werden aus dem Handbuch der Fettstoffwechselstörungen aus dem Kapitel 4 die Seiten 81 bis 96. Hierin wird ein allgemeiner Überblick gegeben.

Zitat 4 (J. Cohen, E. Boerwinkle, T. Mosley, H. Hobbs. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. N Engl J Med 2006;354:1264-72):

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firmen Essex und MSD, Zitat 24 dort (siehe auch Einwand 3).

Zitat 5 (J. O’Keefe, L. Cordain, W. Harris, R. Moe, R. Vogel. Optimal Low-Density Lipoprotein Is 50 to 70 mg/dl Lower Is Better and Physiologically Normal. J Am Coll Cardiol 2004;43: 2142–6):

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit und nicht um eine Einzelstudie.

Beschluss

keine Änderungen.

Cholesterinsenkung als Wirkprinzip

39. Einwand

Dass die Senkung des LDL-Cholesterins vor kardiovaskulären Ergebnissen schützt, haben viele Studien in der Primär- und Sekundärprävention gezeigt sowie auch Metaanalysen.

Stellungnahme

Der Einwänder legt vor:

WOSCOP-Studie (Zitat 6: J. Sheperd, S. Cobbe, I. Ford, C. Isles, R. Lorimer, P. MacFarlane, J. McKillop, C. Packard. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with Hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7):

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firmen Essex und MSD.

Resultate AFCAPS/TexCAPS von Downs (Zitat 7: J. Downs, M. Clearfield, S. Weis, E. Whitney, D. Shapiro, P. Beere, A. Langendorfer, E. Stein, W. Kruyer, A. Gotto. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels - Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-1622):

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firmen Essex und MSD.

HPS-Studie (Zitat 8: Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22):

Vergleiche Zitat 49 der Firma Essex und MSD (siehe hierzu Einwand 4: Statin-Studien).

PROVE-IT-Studie (Zitat 9: C. Cannon, E. Braunwald, C. McCabe, D. Rader, J. Rouleau, R. Belder, S. Joyal, K. Hill, M. Pfeffer, A. Skene. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504):

Vergleiche Zitat 19 der Firmen Essex und MSD (siehe hierzu Einwand 4: Statin-Studien).

TNT (Zitat 10: J. LaRosa, S. Grundy, D. Waters, C. Shear, P. Barter, J.-C. Fruchart, A. Gotto, H. Greten, J. Kastelein, J. Shepherd, N. Wenger. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.):

Vergleiche Zitat 47 der Firmen Essex und MSD (siehe hierzu Einwand 4: Statin-Studien).

Sacks (Zitat 11: F. Sacks, M. Pfeffer, L. Move, J. Rouleau, J. Rutherford, T. Cole, L. Brown, J. Warnica, J. Arnold, C-C Wun, B. Davis, E. Braunwald. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;355:1001-9):

Vergleiche Zitat 87 der Firmen Essex und MSD (siehe hierzu Einwand 4: Statin-Studien).

LIPID (Zitat 12: LIPID Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57):

Vergleiche Zitat 63 der Firma Essex und MSD (siehe hierzu Einwand 4: Statin-Studien).

Singh (Zitat 13: R. Singh, G. Dubnov, M. Niaz, S. Ghosh, R. Singh, S. Rastogi, O. Manor, D. Pella, E. Berry. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. Lancet 2002; 360: 1455–61):

Siehe Zitat 90 der Firmen Essex und MSD (siehe hierzu auch Einwand 4: Nicht-Statin-Studien).

Probstfield (Zitat 14: J. Probstfield, B. Rifkind. The lipid research clinics coronary primary prevention trial: design, results and implications. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40 (Suppl 1):S69-S75):

Siehe Zitat 81 der Firmen Essex und MSD (siehe hierzu Einwand 4: Nicht-Statinstudien).

Buchwald (Zitat 15: H. Buchwald, R. Varco, J. Boen, S. Williams, B. Hansen, C. Campos, G. Campell, M. Pearce, A. Yellin, A. Edmiston, R. Smink, H. Sawin. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Arch Intern Med 1998; 158:1253-1261):

Siehe Zitat 17 der Firma Essex und MSD (siehe hierzu Einwand 4: Nicht-Statinstudien).

CTT (Zitat 17: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–78):

Siehe Stellungnahme zu Zitat 8 der Firmen Essex und MSD (siehe hierzu Einwand 4: Metaanalysen).

Zitat 18 (B. Genser, W. März. LDL-Cholesterin, Statine und kardiovaskuläre Ereignisse: Eine Metaanalyse. Der Lipidreport 2005; 2, 14. Jahrgang; Zeitschrift der DGFF):

Genser und März haben eine vergleichbare Arbeit in Clin. Res. Cardiol. 95 (2006), S. 393-404, siehe Zitat 40 bei Essex und MSD, eingereicht (siehe hierzu Einwand 4: Metaanalysen).

Beschluss

Keine Änderung

40. Einwand

Mit der Einführung der Statine im Jahre 1989 (Lovastatin) wurde eine neue Option der Behandlung in die Fettstoffwechselstörung eingeführt. Es folgten weitere Statine und 1994 die erste klinische Endpunktstudie (4S-Studie), die eine signifi-

kante Reduktion der Mortalität und Morbidität sowie schwerwiegender koronarer Ereignisse nachweist. Diese Studie verlangte eine Titration des Statins in Abhängigkeit vom Cholesterinwert. Insofern ist die Aussage im Entwurf des Therapiehinweises widerlegt.

Stellungnahme

Wie unter der Stellungnahme zu den Firmen Essex und MSD bereits dargestellt, wurden Patienten mit einem Gesamtcholesterin $> 5,5$ mmol/l in die Studie aufgenommen. Nach acht Wochen wurden die Lipidkonzentrationen erhoben, anschließend zweiwöchige Placebo-run-in-Phase. Wenn der Serumcholesterinwert zwischen 5,5 und 8,0 mmol/l lag und die Serumtriglyzerine $\leq 2,5$ mmol/l, wurden die Patienten randomisiert zu 20 mg Simvastatin oder Placebo. Die Dosierung wurde adjustiert nach den Lipidspiegeln, die 12 Wochen beziehungsweise bei den sechsmonatigen Kontrollen festgestellt wurden. Das Ziel war es, einen Gesamtcholesterinwert von 3,0 bis 5,2 mmol/l zu erreichen. Bei 37 % der Patienten musste die Simvastatin-Dosis auf 40 mg nach sechs Monaten erhöht werden. Nach einem Jahr lagen 72 % der mit Simvastatin behandelten Patienten im Zielbereich ($< 5,2$ mmol/l). Damit lagen 28 % außerhalb des Gesamtcholesterinbereiches.

Es fand keine Randomisierung im Hinblick auf Zielwerte statt, das heißt, es wurden nicht Patienten, die Zielwerte erreichten, und solche, die keine Zielwerte erreichten, miteinander randomisiert verglichen.

Dass dies bei anderen Zielwerten durchgeführt wurde, siehe Stellungnahme zu den Einlassungen der Firmen Essex und MSD. Solche Studien fehlen nach wie vor für die Zielwerte des Fettstoffwechsels. Der Einwänder benennt diese auch nicht.

Allerdings könnte der Therapiehinweis an dieser Stelle sprachlich geschärft werden, in dem der Satz unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wie folgt lautet:

„Eine Titrationsstrategie zur Erreichung der Zielwerte, wie sie in vielen aktuellen Leitlinien empfohlen wird, wurde in keiner der großen Lipidsenkerstudien direkt vergleichend randomisiert geprüft durchgeführt.“

Bezüglich der Mortalität findet sich in den Tabellen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu Herz-Kreislaufkrankungen, dass bereits vor der Einführung des ersten Statins (1989 Zulassung von Mevinacor®) eine Senkung der Mortalität der Krankheiten des Kreislaufsystems stattgefunden hat. Auch die ischämischen Herzinfarkte nahmen von 1985 bereits bis 1990 deutlich ab. Ab 1990 findet sich eine gesamtdeutsche Statistik, die diesbezüglich dann eine andere Datenbasis hat. Auch cerebrovaskuläre Erkrankungen nahmen von 1985 bis 1990 im alten Bundesgebiet bereits ab.⁴¹

Ad-hoc-Tabelle

Zu Favoriten hinzufügen | Verwandte Dokumente



Sterbefälle je 100.000 Einwohner - mit und ohne Altersstandardisierung - (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Todesursachen laut "Europäischer Kurzliste", Art der Standardisierung

Die Tabelle bezieht sich auf:

Region: Deutschland, Zu standardisierende Altersgruppen: alle Altersgruppen, Geschlecht: Beide Geschlechter, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 1987"

Europäische Kurzliste	Jahr (Jahre absteigend)							
	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2006	2007
Krankheiten, Verletzungen und Vergiftungen.	1.338,3	1.224,1	1.127,0	1.008,1	885,8	801,6	776,6	766,7
Infektiöse und parasitäre Krankheiten	7,9	7,4	9,0	9,5	11,1	12,0	12,0	13,2
AIDS (HIV-Krankheit)	-	0,1	1,6	2,4	0,6	0,5	0,6	0,5
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	3,1	2,9	3,0	1,9	1,9	2,1	1,9	2,0
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	29,9	25,1	27,2	30,3	25,2	27,0	24,9	24,1
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	12,3	12,6	15,6	17,5	17,8	18,6	19,0	17,6
Krankheiten des Kreislaufsystems	719,0	650,1	561,2	478,4	401,8	337,8	322,0	314,9
Ischämische Herzkrankheiten	221,9	226,4	211,8	208,9	174,4	139,6	132,3	126,1
Sonstige Formen der Herzkrankheit	146,2	125,0	112,4	87,8	80,0	68,9	66,1	68,7
Zerebrovaskuläre Krankheiten	179,5	151,2	127,7	112,8	82,9	62,2	59,0	55,0
Krankheiten des Atmungssystems	78,1	77,3	70,0	60,7	53,9	54,5	50,7	52,6
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege	43,0	41,2	36,4	34,8	28,0	25,3	24,1	24,4
Krankheiten des Verdauungssystems	64,7	55,2	51,4	48,1	43,8	42,5	41,7	40,2
Chronische Leberkrankheit	25,5	22,4	22,5	22,9	19,4	16,8	15,9	14,9
Krankheiten der Haut und der Unterhaut	1,1	1,2	1,2	0,8	0,5	0,6	0,6	0,7
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	5,3	3,7	3,9	2,6	2,0	2,0	2,2	2,1
Krankheiten des Urogenitalsystems	20,9	16,3	13,5	11,2	11,2	13,3	13,7	14,8
Krankheiten der Niere und des Ureters	15,7	12,9	11,0	9,3	9,0	10,4	10,6	11,6
Angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems	2,2	1,8	1,5	1,1	0,9	0,7	0,7	0,6

Ein durchgreifender Effekt der Zulassung von Statinen auf die Mortalität lässt sich aus diesen epidemiologischen Daten für Deutschland nicht ableiten.

Beschluss

Zur Verdeutlichung:

41

<http://www.gbe-bund.de/oowa921->

[install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/i93868637/47540440](http://www.gbe-bund.de/oowa921-)

(1 von 2)17.08.2009 11:44:26

„Eine Titrationsstrategie zur Erreichung der Zielwerte, wie sie in vielen aktuellen Leitlinien empfohlen wird, wurde in keiner der großen Lipidsenkerstudien direkt vergleichend randomisiert geprüft durchgeführt.“

41. Einwand

Im Übrigen ist das LDL-Cholesterin von der FDA als kausaler Biomarker für die Atherosklerose anerkannt.

Stellungnahme

Literatur hierzu fehlt.

Dass es sich um einen Risikofaktor handelt, ist unbestritten. Dass die Senkung bei manchen Interventionen zu einer Reduktion von Morbidität und Mortalität führt, ist nachgewiesen für einige Behandlungsoptionen, jedoch zurzeit nicht für Ezetimib.

Beschluss

Keine Änderung

42. Einwand

Nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen LDL-Zielwerte.

Stellungnahme

National Cholesterol Education Program - Adult Panel III (*Zitat 19: S. Grundy; J. Cleeman; C. Bairey Merz; H. Brewer; L. Clark; D. Hunninghake; R. Pasternak; S. Smith; N. Stone. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227-239*) entspricht Zitat 48 der Firmen Essex und MSD (siehe Einwand 8).

European Society of Cardiology (*Zitat 20: I. Graham; D. Atar; K. Borch-Johnsen; G. Boysen; G. Burell; R. Cifkova; J. Dallongeville; G. De Backer; S. Ebrahim; B.*

Gjelsvik; C. Herrmann-Lingen; A. Hoes; S. Humphries; M. Knapton; J. Perk; S. Priori; K. Pyorala; Z. Reiner; L. Ruilope; S. Sans-Menendez; W. Scholte op Reimer; P. Weissberg; D. Wood; J. Yarnell; J. Zamorano. *ESC Guidelines: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. European Heart Journal (2007) 28, 2375–2414*) findet sich mit einem anderen Publikationsort als Zitat 46 bei den Firmen Essex und MSD (siehe Einwand 8).

European Association for the Study of Diabetes (Zitat 21: L. Ryden; E. Standl; M. Bartnik; G. van den Berghe; J. Betteridge; M.-J. de Boer; F. Cosentino; B. Jönsson; M. Laakso; K. Malmberg; S. Priori; J. Östergren; J. Tuomilehto; I. Thrainsdottir. *ESC and EASD Guidelines: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. European Heart Journal (2007) 28, 88–136*):

Siehe Stellungnahmen zu den Firmen Essex und MSD, dort Zitat 86 (siehe Einwand 8).

International Atherosclerosis Society (Zitat 22: IAS Executive Board (H. Greten, E. Folco, A. Jackson): *Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease – Executive Summary. <http://www.athero.org/guidelines.asp>*):

Siehe Stellungnahme zu den Einwänden der Firmen Essex und MSD, dort Zitat 47 (siehe Einwand 8).

Arzneiverordnung in der Praxis von der Arzneimittelkommission (Zitat 24: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). *Arzneiverordnung in der Praxis: Koronare Herzkrankheit. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 1. Auflage 2004*):

Siehe zum Zitat 2 der Firmen Essex und MSD (siehe Einwand 8).

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Zitat 23: H. Gohlke; W. Kübler; P. Mathes; T. Meinertz; G. Schuler; D.B. Gysan; G. Sauer. *Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkran- kungen und Diabetes. Z Kardiol 90:148–149 (2001)*):

Siehe Stellungnahme zu den Einwänden der Firmen Essex und MSD, dort Zitat 41 (siehe Einwand 8).

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (Zitat 25 S. Matthaei, H. U. Häring. DDG Praxisleitlinie: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2007; 2 Suppl 2: S173–S177):

Siehe Stellungnahme zu den Einwänden der Firmen Essex und MSD, dort Zitat 66 (siehe Einwand 8).

Beschluss

Keine Änderung.

43. Einwand

Die DGFF unterstützt wie alle großen nationalen und internationalen Fachgesellschaften die zielwertorientierte Therapie, da aus ihrer Sicht kein Zweifel am Zusammenhang der LDL-Cholesterinreduktion und der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse besteht.

Stellungnahme

Solange Zielwerte nicht randomisiert geprüft werden, beruht die Empfehlung zu Zielwerten aus Ableitungen, die aus wissenschaftlicher Sicht einem Restzweifel unterliegen müssen. Siehe auch Stellungnahme zu den Einwänden der Firmen Essex und MSD.

Darüber hinaus stellt sich angesichts pleiotroper Wirkungen der Statine, die Frage, ob dies nicht auch noch Stoffbezogen stattfinden müsste, so dass zum Beispiel durchaus prüfenswert erscheint, ob Statine und Ezetimib tatsächlich vergleichende klinische Effekte bei vergleichbarer LDL-Senkung haben.

Beschluss

Keine Änderung

44. Einwand

Publikationsbasierte Daten von Wei zeigen, dass die Compliance bei Patienten unter der Fire-and-Forget-Behandlung schlechter ist als unter der zielorientierten Behandlung.

Stellungnahme

Wei 2007 (L. Wei, T. MacDonald, A. Watson and M. Murphy. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16: 385–392) wurde als Zitat 100 von den Firmen Essex und MSD eingebracht, Stellungnahme siehe dort (siehe Einwand 7).

Beschluss

Keine Änderung.

45. Einwand

Baessler 2005 (A. Baessler, M. Fischer, V. Huf, S. Mell, C. Hengstenberg, B. Mayer, S. Holmer, G. Riegger, H. Schunkert. Failure to achieve recommended LDL cholesterol levels by suboptimal statin therapy relates to elevated cardiac event rates. *International Journal of Cardiology* 101 (2005) 293–298) untersuchte Patienten, die hinsichtlich der LDL-Cholesterinzielwerterreichung eine optimale (LDL-minus-Zielwert damals 115 mg/dl), eine suboptimale (LDL-minus-Zielwert nicht erreichte) oder keine lipidsenkende Therapie erhielten. Sie fanden heraus, dass bei suboptimal therapierten Patienten das relative Risiko für nichttödliche Myokardinfarkte und koronaren Herztod verdoppelt war.

Stellungnahme

Das Zitat wurde von den Firmen Essex und MSD als Zitat 7 eingereicht (siehe Einwand 30), Stellungnahme siehe dort. Wie die Autoren selbst schreiben, handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die nicht randomisiert durchgeführt wurde. Methodisch muss man einschränkend zusätzlich sagen, dass nicht kontrolliert werden konnte, ob die Patienten regelmäßig ihre Statine genommen ha-

ben. Ein Selektions- und Zuweisungsbias ist darüber hinaus nicht auszuschließen.

Die Anzahl der Patienten, die ereignisfrei waren, war am geringsten unter der optimalen Therapie, gefolgt von der Nichtbehandlung und dann erst suboptimaler Therapie, so dass die hier vorgelegten Daten keineswegs unbedingt für eine Statintherapie sprechen würden.

Beschluss

Keine Änderung

3.1.3 Stellungnahme Prof. Dr. D. Müller-Wieland vom 14.04.2009 zum Therapiehinweis zu Ezetimib

46. Einwand

Die Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise widerspricht allen relevanten nationalen und internationalen Fachgesellschaften, welche alle die Therapiestrategie „LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte“ empfehlen, während die „Strategie der festen Dosis“ mit dem derzeitigen Stand des medizinischen Wissens nicht übereinstimmt und tausende Hochrisikopatienten vital gefährdet, da wissenschaftlich belegt worden ist, dass ein erhöhtes LDL-Cholesterin ein kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkt und Schlaganfall ist. Epidemiologische, aber auch klinische Interventionsstudien, bei denen therapieinduzierte niedrige versus höhere LDL-Cholesterin-Spiegel verglichen wurden, haben einen klinischen Vorteil bei den Patienten gezeigt, die niedrige LDL-Cholesterin-Spiegel und damit zielorientiert behandelt wurden.

Stellungnahme

Es wird keine einzige Literaturstelle angeführt im Hinblick auf epidemiologische Studien oder klinische Interventionsstudien. Unter diesem Gesichtspunkt kann dazu nicht Stellung genommen werden.

Es ist korrekt, dass die meisten nationalen und internationalen Fachgesellschaften Zielwerte angeben. Für eine Evidenzbasierung wäre aber die Angabe von entsprechenden Interventionsstudien notwendig.

Beschluss

Keine Änderung

3.2 Teil 2 – Würdigung der rechtlichen Einwände

3.2.1 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. zum Therapiehinweis zu Ezetimib

47. Einwand

Die Bestimmung der stellungnahmeberechtigten Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis gem. § 92 Abs. 3a SGB V durch Beschluss des G-BA vom 19.12.2009 ist ermessensfehlerhaft.

Stellungnahme

Der Einwand ist unbegründet. Durch Art. 1 Nr. 1h GKV-OrgWG ist § 92 Abs. 3a SGB V in der Weise an die §§ 35 Abs. 2 und 92 Abs. 2 Satz 5 SGB V angepasst worden, dass nunmehr auch im Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V u. a. „Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft“ Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben ist. Als Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft im Sinne des § 35 Abs. 2 SGB V hat der G-BA seit jeher die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) angesehen und sie demzufolge zur Ermittlung des medizinisch-pharmakologischen Sachverhaltes in das Stellungnahmeverfahren zur Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V einbezogen. Diese Verfahrenspraxis wurde in der Vergangenheit von den Sozial- und Landessozialgerichten als sachgerechte und fehlerfreie Ausübung des dem G-BA eingeräumten Auswahlermessens bei der Bestimmung der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis angesehen. So hat das SG Berlin in seiner Grundsatzentscheidung über die Rechtmäßigkeit der Festbetragsfestsetzung für die Wirkstoffe der Statine festgestellt, dass der G-BA seinerzeit das ihm nach § 35 Abs. 2 SGB V eingeräumte Auswahlermessen

„nicht überschritten [hat], indem er allein der AkdÄ als Sachverständigem der medizinischen pharmazeutischen Wissenschaft Gelegenheit zur Stellungnahme gab.“

SG Berlin, Urteil vom 22. November 2005, S 81 KR 3778/04 Seite 5 zitiert nach www.sozialgerichtsbarkeit.de

Zudem hat das LSG Brandenburg in einem rechtskräftigen Urteil vom 22.05.2008 Az.: L 24 KR 1227/05 die Bestimmung der AkdÄ als Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis im Sinne des § 35 Abs. 2 SGB V nicht beanstandet. Ausdrücklich stellt das LSG in seiner Entscheidung fest, dass der G-BA im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung für die Wirkstoffe der Sartane die Verfahrensvorschrift des § 35 Abs. 2 SGB V nicht verletzt hat. Damit hat das LSG Berlin-Brandenburg inzident bestätigt, dass die Entscheidung des G-BA, die AkdÄ als Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis anzuhören, frei von Verfahrensfehlern ist.

Da der Gesetzgeber mit der Angleichung der Verfahrensvorschrift in § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V an die §§ 35 Abs. 2 Satz 1 und 92 Abs. 2 Satz 5 SGB V lediglich eine Vereinheitlichung der vom G-BA einzuhaltenden Anhörungsvorschriften intendierte, ist es aus rechtlicher Sicht nicht zu beanstanden, wenn der G-BA die zu § 35 Abs. 2 Satz 1 SGB V getroffenen Festlegungen hinsichtlich des anzuhörenden sachverständigen Personenkreises auf § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V überträgt.

Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers findet § 139a Abs. 5 SGB V auf das Verfahren des G-BA zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie keine Anwendung. Das Verfahren zur Durchführung von Stellungnahmen vor Entscheidungen über die AM-RL gem. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V ist spezialgesetzlich in § 92 Abs. 3a SGB V geregelt. Ein unmittelbare Geltung der präziseren Vorgaben an Methodik und Inhalt von Nutzenbewertungen in den §§ 35b, 139a f SGB V besteht nicht, weil diese Normen die Arbeiten des IQWiG, nicht jedoch die Umsetzung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss thematisieren. Eine analoge Anwendung dieser Vorschriften auf den G-BA als Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung ist nicht geboten, da für die Vorbereitung der Richtlinien spezielle gesetzliche Vorschriften gelten, die eine hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der Betroffenen gewährleisten (vgl. BT-Drucks. 16/7999, S. 38).

Als unzutreffend erweist sich auch der Einwand, dass der G-BA mit der Auswahl der AkdÄ als alleinigem Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft gegen ein angeblich aus dem Wortlaut des § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V abzuleitendes Gebot verstoßen habe, wonach nicht nur *ein* Sachverständiger, sondern mehrere Gruppen von Sachverständigen mit spezifischem

Fachwissen anzuhören seien. Insoweit verkennt der Stellungnehmer, dass sich die AkdÄ aus 40 ordentlichen und ca. 100 außerordentlichen Mitgliedern aus allen Gebieten der Medizin und Pharmazie zusammensetzt und damit ein fachgebietsübergreifendes Beratungsgremium darstellt. Die Mitglieder der AkdÄ müssen in Arzneimittelfragen fachlich ausgewiesen sein. Die Fachgebiete und die praktizierende Ärzteschaft sollen ausreichend repräsentiert werden (vgl. § 3 des Statuts der AkdÄ).

Daraus folgt, dass der G-BA durch die Anhörung der AkdÄ einem sachverständigen Gremium Gelegenheit zur Stellungnahme gibt, das sich aus Experten der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis zusammensetzt. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass entsprechend dem Wortlaut des § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V nicht nur einem einzigen Sachverständigen, sondern mehreren Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben wird.

Die Zweifel daran, dass die AkdÄ die notwendige Unabhängigkeit besitzt und damit geeignet ist, als sachverständige Organisation im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens beteiligt zu werden, sind ebenfalls unbegründet. Gemäß § 1 Abs. 2 des Statuts der AkdÄ ist es ihre Aufgabe, die Bundesärztekammer in den das Arzneimittelwesen betreffenden wissenschaftlichen Fragen **unabhängig** zu beraten. Um eine unabhängige medizinisch wissenschaftlich fachliche Beratung zu gewährleisten, regelt § 4 des Statuts, dass aufgrund der vielfältigen Aktivitäten der AkdÄ, wie der Bereitstellung industrieunabhängiger Informationen, Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Ausrichtung von Symposien oder Beratung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Fragen rationaler und wirtschaftlicher Arzneimitteltherapien, die strikte Unabhängigkeit von Interessenbindungen für die Mitglieder der AkdÄ eine unabdingbare Voraussetzung für ihre Mitgliedschaft und Tätigkeit ist. Dies dient der Glaubwürdigkeit und Stärkung der Kommission bei der Durchführung ihrer Aufgaben (§ 4 Abs. 1 Statut). Ordentliche und außerordentliche Mitglieder geben deshalb gegenüber dem Vorstand eine schriftliche Erklärung zu potenziellen Interessenskonflikten ab. Bei Wiederberufung oder -ernennung sowie bei Wahrnehmung bestimmter Aufgaben hat ein Mitglied erneut eine Erklärung abzugeben. Damit erweisen sich die Einwände gegen die vermeintlich nicht bestehende Unabhängigkeit der Mitglieder der AkdÄ als unbegründet.

Beschluss

Keine Änderung

48. Einwand

Dem Entwurf des Therapiehinweises wurde entgegen den Anforderungen des Artikel 7 der EU-Transparenzrichtlinie und der §§ 35b Abs. 1 Satz 6, 139a Abs. 5 SGB V keine hinreichende Begründung für die vorgelagerte Arzneimittelbewertung beigefügt.

Stellungnahme

Die Einwände sind unbegründet.

Zunächst ist festzuhalten, dass auf das Verfahren zur Erstellung von Therapiehinweisen nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V die Transparenzrichtlinie keine Anwendung findet. Therapiehinweise priorisieren Therapiekonzepte unter medizinisch-wissenschaftlichen Aspekten und nach dem Wirtschaftlichkeitsgebot. Sie geben verordnungssteuernde Hinweise in Form von Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, sind jedoch keine Verordnungseinschränkungen oder –ausschlüsse. § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V enthält lediglich eine Ermächtigung des G-BA, das Nähere zu den Modalitäten einer wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln durch den Vertragsarzt in Therapiehinweisen zu regeln, mithin regelt die Norm lediglich das „wie“, nicht aber das „ob“ der Arzneimittelversorgung (vgl. BT-Drucks. 16/7999, S. 40).

Die Regelungen der §§ 35b Abs. 1 Satz 6, 139a Abs. 5 SGB V gelten nach dem Wortlaut dieser Regelungen allein für das IQWiG. Der G-BA prüft, in welchen Fällen aufgrund der Besonderheit der Fragestellung eine Auftragserteilung an das IQWiG erforderlich ist, um Beschlüsse nach § 92 Abs. 2 Satz 1 Nr. 6 SGB V vorzubereiten. Eine analoge Anwendung dieser Vorschriften auf den G-BA als Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung ist nicht geboten, dafür die Vorbereitung der Richtlinien spezielle gesetzliche Vorschriften gelten, die eine hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der Betroffenen gewährleisten (vgl. BT-Drucks. 116/7999, S. 38).

Ausgehend hiervon genügt der Umfang der Materialien, die der G-BA im Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V den stellungnahmeberechtigten Organisationen und Sachverständigen zur Verfügung stellt, den nach im Sinn und Zweck dieser Vorschrift zu beachtenden Transparenzanforderungen. Im Stellungnahmeverfahren werden die Rechtsgrundlagen, die Eckpunkte der Entscheidung und die Literatur, auf deren Grundlage der Therapiehinweis erstellt wurde, angegeben. Die Aussagen des Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, zu Indikation, Wirkungen, Wirksamkeit und Risiken eines Arzneimittels gründen auf der Auswertung des im Literaturverzeichnis aufgeführten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials, das den in § 92 Abs. 3a SGB V genannten anhörungsberechtigten Organisationen im Stellungnahmeverfahren zur Verfügung gestellt wird. Anhand der Aufstellung der ausgewerteten Literatur können somit die in dem Therapiehinweis enthaltenen Bewertungen zur Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels inhaltlich nachvollzogen werden. Ein Verweis auf Literaturstellen, die den anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis darstellen, ist in der Wissenschaft gängige Praxis (vgl. BT-Drucks. 16/7999, S. 40).

Beschluss

Keine Änderung

3.2.2 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. zum Therapiehinweis zu Ezetimib

49. Einwand

Der Therapiehinweis berücksichtige nicht die gestiegenen Anforderungen, die gem. § 92 Abs. 3a SGB V in seiner seit dem 01.01.2009 gültigen Fassung gelten. Die alleinige Beteiligung der AkdÄ verstoße gegen die Vorgaben des § 92 Abs. 3a SGB V, weil die AkdÄ keine AWMF-Fachgesellschaft sei, sondern ein Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Stellungnahme

Wie bereits in der Stellungnahme zu den Einwänden des BPI ausgeführt worden ist, statuiert § 92 Abs. 3a SGB V in seiner seit dem 01.01.2009 gültigen Fassung, soweit es die anzuhörenden Organisationen und Sachverständigen betrifft, keine gestiegenen Anforderungen an die Durchführung des Stellungnahmeverfahrens. Mit der Angleichung der Verfahrensvorschrift in § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V an die §§ 35 Abs. 2 und 92 Abs. 2 Satz 5 SGB V intendierte der Gesetzgeber lediglich eine Vereinheitlichung der vom G-BA einzuhaltenden Anhörungsvorschriften. Dem Wortlaut der Vorschriften kann jedoch nicht entnommen werden, dass das dem G-BA zukommende Auswahlermessen bei der Bestimmung der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis nur in der Weise ermessensfehlerfrei ausgeübt werden kann, dass er die AWMF-Fachgesellschaften als Sachverständige anerkennt und an dem Stellungnahmeverfahren beteiligt. Da die Sozialgerichte die Entscheidung des G-BA, die AkdÄ als Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis i. S. d. § 35 Abs. 2 Satz 1 SGB V anzuerkennen, als sachgerechte Auswahlentscheidung bestätigt haben, ist es aus rechtlicher Sicht nicht zu beanstanden, wenn der G-BA die zum Begriff des Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis i. S. d. § 35 Abs. 2 Satz 1 SGB V getroffenen Festlegungen auf die Auslegung und Anwendung des § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V überträgt. Da die AkdÄ durch ihre Statuten sicherstellt, dass ihre Mitglieder in Arzneimittelfragen fachlich ausgewiesen sein müssen und die praktizierende Ärzteschaft ausreichend repräsentiert werden sollen, kann es dahinstehen, ob ein AkdÄ-Mitglied zugleich Mitglied in einer wissenschaftlichen Fachgesellschaft ist. Denn in jedem Falle wird durch das Verfah-

ren der Zusammensetzung der AkdÄ entsprechend § 3 Abs. 1 und Abs. 2 i. V. m. § 4 des Statutes der AkdÄ sichergestellt, dass bei Entscheidungen über die Bewertung von Arzneimitteln der medizinische und pharmazeutische Sachverstand auch aus den unterschiedlichen Fachgebieten der Ärzteschaft mit einbezogen wird.

Beschluss

Keine Änderung

50. Einwand

Die alleinige Einbeziehung der AkdÄ weist darüber hinaus schwerwiegende Bedenken auf, weil in jenen Fällen, in denen die AkdÄ Autor oder Gutachter von Dokumenten im jeweiligen Verfahren ist, somit keine Möglichkeit mehr für die Abgabe von Stellungnahmen im formal vorgesehenen Wege durch die AkdÄ selber möglich ist. Das Stellungnahmeverfahren verkomme damit zur Farce – der G-BA hört sich quasi in Form der AkdÄ selbst an.

Stellungnahme

Der Einwand ist unbegründet. In den Fällen, in denen der G-BA die AkdÄ mit der Erstellung eines Therapiehinweises beauftragt, wird er, wie im Falle des Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Stoffen geschehen, auch anderen Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme zu einem solchen Therapiehinweis geben, um sich nicht dem Vorwurf eines In-sich-Verfahrens auszusetzen.

Beschluss

Keine Änderung

51. Einwand

Die Begrenzung der Stellungnahmeberechtigten auf die AkdÄ widerspricht dem SGB V und schafft potenziell nicht auflösbare Interessenkonflikte. Die Beteiligung muss auf alle relevanten Institutionen und Organisationen erweitert werden.

Stellungnahme

Zu diesem Einwand hat der G-BA bereits ausführlich im Rahmen Auswertung der rechtlichen Stellungnahme des BPI Stellung genommen. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird auf diese Ausführungen verwiesen (vgl. dort Stellungnahme zum 1. Einwand).

Beschluss

Keine Änderung

52. Einwand

Die Durchführung des Stellungnahmeverfahrens verstößt gegen § 10 Abs. 2, 1. Kapitel der Verfahrensordnung, wonach den stellungnahmeberechtigten Organisationen der Beschlussentwurf nebst der zusammenfassenden Dokumentation nach § 5 Abs. 4 zuzuleiten ist.

Stellungnahme

Ein Verstoß gegen § 10 Abs. 2, 1. Kapitel der Verfahrensordnung liegt nicht vor. Dies ergibt sich daraus, dass der Beschluss über die Neufassung der Verfahrensordnung vom 18. Dezember 2008 erst am ersten Tag des Quartals nach Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit inkrafttreten sollte (vgl. Beschluss über die Neufassung der Verfahrensordnung – Anpassung an das GKV-WSG – vom 18. Dezember 2008 unter II.).

Nachdem das BMG diesen Beschluss mit Schreiben vom 17. Februar 2009 genehmigt hat, ist der Beschluss über die Neufassung der Verfahrensordnung, mit hin auch die von dem Stellungnehmer in Bezug genommene Vorschrift in § 5 Abs. 4 VerfO, erst am 1. April in Kraft getreten. Vorwirkungen auf das im Februar/März 2009 durchgeführte Stellungnahmeverfahren zu Ezetimib konnten diese Regelungen somit nicht entfalten.

Ungeachtet dessen bilden die Tragenden Gründe – gegliedert nach Rechtsgrundlagen, Eckpunkte der Entscheidung, Verfahrensablauf und Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises – einschließlich des Therapiehinweises selbst den Stand des Bewertungsverfahrens im G-BA zu Ezetimib zum Zeitpunkt der

Einleitung des Stellungnahmeverfahrens umfassend ab. Es besteht daher aus rechtlicher Sicht keine Notwendigkeit, das Stellungnahmeverfahren erneut durchzuführen. Eine erneute Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ist auch nicht nach § 14 Abs. 1, 1. Kapitel der VerfO geboten. Nach dieser Vorschrift ist ein erneutes Stellungnahmeverfahren durchzuführen, wenn sich die Tatsachengrundlage oder der Beschlussinhalt gegenüber dem zur Stellungnahme gestellten Entwurf wesentlich verändert haben und die Stellungnahmeberechtigten von den Änderungen unmittelbar betroffen sind. Ihrem Sinn und Zweck nach regelt die Norm den Fall, dass in dem Zeitraum zwischen Durchführung des Stellungnahmeverfahrens und Beschlussfassung durch den G-BA neue medizinisch-pharmakologische Erkenntnisse zutage treten, die für die Beurteilung des Therapiehinweises von Relevanz sind. Darum geht es hier jedoch nicht. Mit der Änderung der Verfahrensordnung hat sich allenfalls die Rechtsgrundlage zur Durchführung von Stellungnahmeverfahren geändert. Diese löst jedoch kein erneutes Stellungnahmeverfahren aus, zumal durch den Umfang der Unterlagen, die im Stellungnahmeverfahren zur Verfügung gestellt worden sind, dem Sinn und Zweck des § 5 Abs. 4, 1. Kapitel VerfO hinreichend Rechnung getragen worden ist. Denn wie bereits ausgeführt, bilden die Tragenden Gründe – gegliedert nach Rechtsgrundlagen, Eckpunkten der Entscheidung, Verfahrensablauf und Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises – einschließlich des Therapiehinweises selbst den Stand des Bewertungsverfahrens im G-BA zu Ezetimib zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens umfassend ab.

Beschluss

Keine Änderung

3.2.3 Stellungnahme der Firmen MSD Sharp & Dohme GmbH und Essex Pharma GmbH zum Therapiehinweis zu Ezetimib

53. Einwand

Die Beschriftung des Entwurfs des Therapiehinweises zu Ezetimib mit dem Hinweis „*vorbehaltlich der Genehmigung durch das Bundesgesundheitsministerium*“ belegt eine unzulässige Vorabfestlegung.

Stellungnahme

Der Vorwurf einer unzulässigen Vorabfestlegung ist unbegründet. Mit dem Hinweis „*vorbehaltlich der Genehmigung durch das Bundesgesundheitsministerium*“ wird zum Ausdruck gebracht, dass es sich bei dem Therapiehinweis noch nicht um die endgültige Entscheidung über den Erlass einer Rechtsnorm handelt, mithin der Therapiehinweis noch keine Rechtswirkungen entfaltet. Damit dient der Hinweis der Rechtssicherheit und Klarheit für die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte, an die sich der Therapiehinweis im Falle seines rechtsverbindlichen Erlasses richten wird. Es soll also der falsche Eindruck vermieden werden, dass der zur Anhörung gegebene Therapiehinweis Rechtswirkungen entfaltet. Bezieht man in die Auslegung des Therapiehinweisentwurfes die Bekanntmachung des G-BA vom 19. Februar 2009 zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie mit ein, wird deutlich, dass der auf den in Rede stehenden Hinweis gestützte Vorwurf einer rechtswidrigen Vorabfestlegung jeglicher Grundlage entbehrt. Gleich zu Beginn des Bekanntmachungstextes bringt der G-BA seine Absicht zum Ausdruck, dass er ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einleiten will: **Anlage 4** der Arzneimittel-Richtlinie soll um einen Therapiehinweis zu Ezetimib (...) ergänzt werden. (...) „*Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 16. März 2009 zugeleitet.*“

Daraus wird deutlich, dass der in Rede stehende Hinweis nicht in der Weise missverstanden werden kann, dass der G-BA bei der Eröffnung des Stellungnahmeverfahrens davon ausgegangen sei, mit diesem Beschluss den

Therapiehinweis selbst schon beschlossen zu haben und nicht erst die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens.

Im Übrigen muss, damit er seine Funktion erfüllen kann, der das Stellungnahmeverfahren einleitende Beschluss die Normsetzungsabsicht so klar zum Ausdruck bringen, dass hiervon eine Anstoßwirkung für die Stellungnahmeberechtigten ausgeht. Dem entspricht der das Stellungnahmeverfahren einleitende Beschluss am besten dann, wenn er die später zu erlassende Norm in ihrem Entwurf schon selbst enthält, was im Bereich der Normsetzung – vor allem der parlamentarischen Gesetzgebung – ohnehin der verfassungsrechtlichen Rechtslage, zumindest aber der Praxis entspricht. Eine rechtswidrige Vorabfestlegung ist damit nicht verbunden. Die frühzeitige Kenntnis der später zu erlassenden Norm war im Übrigen für den Betroffenen das rechtliche Gehör und verhindert Überraschungsentscheidungen zu seinen Lasten (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.02.2008 – L 7 B 112/07 KA ER).

Beschluss

Keine Änderung

54. Einwand

Weder MSD noch Essex sind vom G-BA formell als Stellungnahmeberechtigte beteiligt worden, obwohl durch die Neufassung des § 92 Abs. 3a SGB V eine originäre Stellungnahmeberechtigung der betroffenen Arzneimittelhersteller unmittelbar in das Gesetz aufgenommen worden ist.

Stellungnahme

Der Einwand ist unbegründet.

Der G-BA hat den von dem beabsichtigten Erlass eines Therapiehinweises zu Ezetimib betroffenen pharmazeutischen Unternehmen durch die Art und Weise der Gestaltung des Stellungnahmeverfahrens in einer Weise Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, wie es dem Sinn und Zweck des Gesetzes entspricht. Nach dem Wortlaut des § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V ist den pharmazeutischen

Unternehmern vor einer Entscheidung über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Entscheidend für eine gesetzeskonforme Beteiligung der pharmazeutischen Unternehmer an dem Stellungnahmeverfahren des § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V ist, dass der G-BA die pharmazeutischen Unternehmer in die Lage versetzt, sich über den Inhalt der beabsichtigten Richtlinienänderung Kenntnis verschaffen zu können, damit sie ihr Stellungnahmerecht wirksam ausüben können. Diesen Anforderungen hat der G-BA dadurch Rechnung getragen, dass er – wie es einer seit Jahren geübten Verwaltungspraxis zur Beteiligung betroffener pharmazeutischer Unternehmen am Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V entspricht – den Anhörungsgegenstand und die Informationen über die Modalitäten des Stellungnahmeverfahrens an die nach der Anhörungsvorschrift des § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V anhörungsberechtigten pharmazeutischen Verbände versendet hat, die dann ihrerseits die übersandten Informationen an ihre Mitgliedsorganisationen weiterleiten. Da die stellungnehmenden Firmen Mitglied des VFA sind, konnte der G-BA davon ausgehen und sich darauf verlassen, dass der VFA in Erfüllung seiner ihm gegenüber seinen Mitgliedsunternehmen obliegenden Sorgfaltspflichten den Entwurf des Therapiehinweises zu Ezetimib samt der erforderlichen Materialien zum Stellungnahmeverfahren an die Firmen MSD Sharp & Dohme GmbH und Essex GmbH zum Zwecke der Erarbeitung einer Stellungnahme weiterleitet.

Im Übrigen wurde in der Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 19. Februar 2009 darauf hingewiesen, dass pharmazeutische Unternehmen den Entwurf sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zum Therapiehinweis zu Ezetimib auch bei der Geschäftsstelle des G-BA erhalten können. Damit hat der G-BA ausreichende Vorkehrungen dafür getroffen, dass die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen in die Lage versetzt werden, zu der beabsichtigten Richtlinienänderung Stellung nehmen zu können.

Beschluss

Keine Änderung

55. Einwand

Der G-BA behandelt die stellungnahmeberechtigten Organisationen und pharmazeutischen Unternehmer ungleich, indem er pharmazeutischen Unternehmern eine Frist von *einer* Woche zur Abgabe einer Stellungnahme einräumt, den Verbänden aber eine Frist von einem *Monat*.

Stellungnahme

Der Vorwurf einer Ungleichbehandlung bei der Bemessung der Stellungnahmefrist für pharmazeutische Unternehmen einerseits und die stellungnahmeberechtigten Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Industrie andererseits ist unbegründet. Die von den Stellungnehmern beantragte Fristsetzung bezog sich nicht auf das mit Beschluss vom 19. Februar 2009 eingeleitete Stellungnahmeverfahren, sondern auf die Einräumung einer neuen Stellungnahmefrist nach Vorlage aller relevanten Entscheidungsgrundlagen einschließlich etwaiger Gutachten und Stellungnahmen von Sachverständigen durch den G-BA. In dem Antwortschreiben des G-BA wurde darauf hingewiesen, dass für eine Ausweitung der Stellungnahmefrist kein Anlass besteht, da mit der Übersendung des Beschlusses des G-BA vom 19. Februar 2009 über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4 um einen Therapiehinweis zu Ezetimib und der darauf bezogenen Tragenden Gründe an die stellungnahmeberechtigten Organisationen nach § 92 Abs. 3a SGB V die Stellungnehmer über sämtliche Unterlagen verfügten, die für eine dem Sinn und Zweck des § 92 Abs. 3a SGB V entsprechende Wahrnehmung des Stellungnahmerechts erforderlich sind.

Einzuräumen ist, dass in der Stellungnahme versehentlich die Frist für die Abgabe der Stellungnahme auf den 7. April 2009 bestimmt worden ist, später dann aber bis zum 14. April 2009 verlängert worden ist. Die Diskrepanz zwischen diesem Fristablauf und dem in der Bekanntmachung im Bundesanzeiger festgelegten Fristablauf vom 15. April 2009 fällt dabei nicht ins Gewicht. Dies ergibt sich nicht zuletzt daraus, dass die Stellungnehmer in der Lage waren, auf insgesamt 69 Seiten ihre fachlichen und rechtlichen Einwände detailliert darzulegen.

Beschluss

Keine Änderung

56. Einwand

Laut Bekanntmachung im Bundesanzeiger ist die AkdÄ als alleiniger Sachverständiger der medizinischen Wissenschaft und Praxis am Stimmrechtsverfahren beteiligt worden, nicht hingegen die durch ihre Expertise eigentlich hierfür prädestinierten wissenschaftlichen Fachgesellschaften.

Stellungnahme

Der von dem Stellungnehmer vorgebrachte Einwand zur fehlenden Eignung der AkdÄ als Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis im Sinne des § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V ist, wie bereits ausgeführt, auch von den anheörungsberechtigten Verbänden der pharmazeutischen Industrie (BPI und VFA) vorgetragen worden. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird auf die Stellungnahme zu den entsprechenden Einwänden des BPI und des VFA verwiesen.

Beschluss

Keine Änderung

57. Einwand

Rechtswidrig ist auch das Vorenthalten der materiellen Entscheidungsgrundlagen der neu gefassten Vorschrift des § 92 Abs. 3a SGB V. Dieser liegt der Gedanke zugrunde, dass den Beteiligten zur Wahrnehmung ihres Stimmrechts die materiellen Entscheidungsgrundlagen, insbesondere Gutachten und Stellungnahmen von externen Sachverständigen, zu eröffnen sind. Was der G-BA als „*Tragende Gründe*“ zusammen mit dem Entwurf des Therapiehinweises veröffentlicht hat, ist hingegen weniger eine inhaltliche Begründung als eine inhaltliche Darstellung des bisherigen Verfahrensverlaufes bis zur Anhörung.

Stellungnahme

Der Einwand ist unbegründet.

Die Beschlussunterlagen zur Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie um einen Therapiehinweis zu Ezetimib bestehen im Wesentlichen aus dem Entwurf eines Therapiehinweises und einem Literaturverzeichnis mit insgesamt 33 Fundstellen. Anhand der in dem Literaturverzeichnis aufgeführten Literatur kann im Einzelnen nachvollzogen werden, welches wissenschaftliche Erkenntnismaterial für die Bewertung von Ezetimib unter dem Gesichtspunkt des Wirtschaftlichkeitsgebotes gem. § 12 Abs. 1 SGB V als relevant identifiziert worden ist. Anhand der Aussagen im Therapiehinweis zu

- zugelassenen Anwendungsgebieten,
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise,
- Kosten,
- Wirkungen,
- Wirksamkeit, sowie
- Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

kann nachvollzogen werden, in welcher Weise die im Wege der Auswertung der recherchierten Literatur gewonnenen Erkenntnisse bei der Erstellung des Therapiehinweises berücksichtigt worden sind. Daraus wird deutlich, dass der Therapiehinweis selbst die gutachtliche Bewertung des Arzneimittels Ezetimib unter dem Gesichtspunkt des Wirtschaftlichkeitsgebots darstellt, mithin sämtliche relevanten Informationen und Entscheidungsgrundlagen enthält, die für die Nachvollziehbarkeit der in ihm getroffenen Aussagen und Wertungen zu Ezetimib erforderlich sind. Mit der Zurverfügungstellung dieser Unterlagen trägt der G-BA den sich aus § 92 Abs. 3a Satz 1 SGB V ergebenden Transparenzanforderungen an die Gestaltung des Stellungnahmeverfahrens hinreichend Rechnung (vgl. BT-Drucks. 16/7999, S. 40).

Beschluss

Keine Änderung

58. Einwand

Gestützt auf ein Rechtsgutachten von Prof. Dr. Heinrich Amadeus Wolf behauptet der Einwänder, dass der Entwurfstext des Therapiehinweises gegen das aus der Ermächtigungsgrundlage zum Erlass von Therapiehinweisen abzuleitende Gebot der „*weichen* Formulierung“ verstoße, indem er sehr restriktive Verordnungsempfehlungen zu Lasten des Arzneimittels Ezetimib enthält.

Stellungnahme

Der Einwand ist unbegründet.

Die von Prof. Dr. Amadeus Wolf aufgestellte These von dem Gebot der „*weichen Formulierung*“ bei dem Erlass von Therapiehinweisen durch den G-BA findet weder eine Stütze im Gesetz noch lässt sie sich mit der Rechtsprechung des BSG zum Erlass von Therapiehinweisen durch den G-BA (vgl. BSG Urteil vom 31.05.2006, Az.: B 6 KA 13/05 R – Therapiehinweis zu Clopidogrel) in Einklang bringen.

Die inhaltliche Stringenz der Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Ezetimib steht mit höherrangigem Recht im Einklang. Die Empfehlungen setzen lediglich um, was das Wirtschaftlichkeitsgebot vorgibt. Das Wirtschaftlichkeitsgebot erfasst die gesamte vertragsärztliche Versorgung, gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt unmittelbar. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z. B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind. Diese Verpflichtung konkretisiert der Therapiehinweis durch Informationen zum Vergleich von Ezetimib mit Wirkstoffen, die (auch) zur Erreichung identischer therapeutischer Ziele eingesetzt werden können. Der Therapiehinweis enthält kein Verbot des Einsatzes des teureren Arzneimittels Ezetimib im Sinne eines Verordnungs Ausschlusses, sondern Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnung dieses Arzneimittels, von denen der Vertragsarzt gegebenenfalls auch abweichen darf. Am Beispiel des Therapiehinweises zu Clopidogrel, der vergleichbare Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise enthielt, hat das BSG in seiner Entscheidung vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R herausgearbeitet, dass für derartige, vom Arzt zu beachtende, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindende Hinweise die allge-

meine Ermächtigung des § 92 Abs 1 Satz 1 iVm Satz 2 Nr 6 und Abs 2 Satz 1 SGB V zum Erlass der Arzneimittelrichtlinien ausreichen. In den "Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise" hieß es, angesichts der - mit Ausnahme von Subgruppen - fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS sowie der hohen Kosten "sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel sehr restriktiv erfolgen" (vgl. BSG, Urteil vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R). Die Tatsache, dass das BSG es für zulässig erachtet, in Therapiehinweisen derart restriktive Verordnungsempfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln aufzunehmen, widerlegt die These von dem Gebot der „weichen Formulierung“.

Zudem hat der Gesetzgeber des AVWG durch die Änderung des § 92 Abs.2 SGB V klargestellt, dass Therapiehinweise des G-BA das Ermessen des Vertragsarztes bei der Auswahl zwischen mehreren Arzneimitteln durch stringente Verordnungsempfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise einschränken können. Das ergibt sich aus der Regelung in Satz 7, die § 92 Abs. 2 SGB V angefügt wurde. Der 2. Halbsatz dieser Regelung verweist auf die Regelungen in § 92 Abs. 1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V und erklärt sie für entsprechend anwendbar bei der Formulierung von Therapiehinweisen. Eine entsprechende Anwendung dieser Vorschriften bedeutet, dass Therapiehinweise verordnungssteuernde Hinweise in Form therapieeinschränkender Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln enthalten können.

Beschluss

Keine Änderung