

**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**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises</b>	<b>4</b>

## **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 Ärztegesellschaften 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

#### 4. 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): 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](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](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].