IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Ezetimib bei Hypercholesterinämie

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Auftrag A10-02
Version 1.0
Stand: 13.12.2010

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Ezetimib bei Hypercholesterinämie

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
20.05.2010

Interne Auftragsnummer:
A10-02

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis iv

1 Dokumentation der Anhörung 1

2 Würdigung der Anhörung 2

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans 2

2.2 Operationalisierung des Begriffs „Hypercholesterinämie“ 6

2.3 Vergleich des IQWiG-Berichts mit anderen HTA-Berichten 8

2.4 Korrelation zwischen LDL-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion 8

2.4.1 Statine und andere lipidsenkende Interventionen 8

2.4.2 Ezetimib 12

2.5 LDL-Senkung in Leitlinien 13

2.6 Krebsinzidenz 13

2.7 Berücksichtigung der IMPROVE-IT-Studie 15

2.8 Literaturverzeichnis 16

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte 21

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen 21

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen 22

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer) 22

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll 24

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung 24

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat 24

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung 24

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung 25

4.4.1 Begrüßung und Einleitung 25

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Operationalisierung des Einschlusskriteriums Hypercholesterinämie 28
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Methodik zum Vergleich mit anderen HTA-Berichten 36
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Klärung eines Kommentars zum Hintergrund 37
4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes 38
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen 44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRP	C-reaktives Protein
CTT	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL	high density lipoproteine
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	low density lipoproteine
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
sdLDL-C	small dense LDL-Cholesterin
STE	Surrogat-Threshold-Effekt
WHO	World Health Organization

1 Dokumentation der Anhörung

Am 19.07.2010 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 12.07.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.08.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 14.09.2010 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans

Die Stellungnahmen kommentierten spezifische Teilaspekte des Hintergrundkapitels. Die vorgebrachten Argumente werden im Folgenden aufgeführt und gewürdigt.

Beschreibung der Partikelfunktionen

Eine Stellungnahme kommentierte die Beschreibung der Funktionen der LDL- und HDL-Partikel. Mit Verweis auf verschiedene Publikationen (Kostner 2007, Parhofer 2006, Parhofer 2008, Roma 1993) [1-4] wurde um eine spezifischere Darstellung vor allem der Sezernierung von Cholesterin und der Aufgaben des HDL gebeten.

Der Abschnitt „Hintergrund“ soll einen allgemeinen Einblick in das Krankheitsbild und die Behandlungsmöglichkeiten geben. Um die Zusammenhänge möglichst allgemein verständlich zu beschreiben, wurde darauf verzichtet, die sehr komplexen Vorgänge des Lipidstoffwechsels im Detail zu beschreiben. Die vom Stellungnehmenden vorgebrachten Spezifizierungen der Partikelfunktionen sind jedoch sinnvoll und wurden im Berichtsplan berücksichtigt.

Ursache der primären Hypercholesterinämie

Ein Stellungnehmender merkte an, dass die Mehrzahl der primären Hypercholesterinämien keiner eindeutigen Mutation zuzuordnen sei. Darüber hinaus kommentierte er die Aussagen des Berichts zu den Auswirkungen einer primären Hypercholesterinämie auf den Lipoproteinstoffwechsel.

Zur Verdeutlichung, dass die Ursache einer primären Hypercholesterinämie nicht zwingend einer eindeutigen Mutation zuzuordnen ist, wurde die entsprechende Stelle im Berichtsplan dahin gehend angepasst, dass die Formulierung „genetisch bedingte Defekte“ verwendet wurde. Die Aussagen zu den Auswirkungen auf den Lipoproteinstoffwechsel wurden überarbeitet.

Gemischte Hyperlipidämie

In den Stellungnahmen fanden sich Kommentare zur im Berichtsplan dargestellten Prävalenz der gemischten Hyperlipidämie von ca. 2 % der Bevölkerung. Eine Stellungnehmende merkte an, dass die kombinierte, meist polygenetische Hyperlipoproteinämie eine der häufigsten Störungen des Lipidstoffwechsels sei. In einer weiteren Stellungnahme wurde geäußert, dass die aus Registerdaten gewonnenen Erkenntnisse die Häufigkeit vermutlich überschätzten.

Es ist richtig, dass eine definitive Festlegung der Häufigkeit einer gemischten Hyperlipidämie schwierig ist, zumal in verschiedenen Quellen je nach zugrunde gelegten Grenzwerten und untersuchten Patientenpopulationen die angegebenen Häufigkeiten variieren [5]. Seitens der Stellungnehmenden wurde keine Literatur mit definitiven Angaben zur Prävalenz beigefügt.

Um den nicht eindeutigen Angaben zur Prävalenz in den vorliegenden Quellen Rechnung zu tragen, wurde der Berichtsplan unter Streichung der Häufigkeitsangabe entsprechend überarbeitet.

Cholesterinsenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus

Die Stellungnehmenden bezogen sich auf die im Berichtsplan gemachte Aussage, dass sich der Therapieansatz einer Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse theoretisch für die Patientengruppe mit Diabetes mellitus besonders positiv auswirken könne. Mit Verweis auf eine Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration [6] wurde angemerkt, dass die Risikoreduktion durch eine Cholesterinsenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus belegt sei und es sich somit nicht um einen theoretischen Ansatz handele.

Es ist klarzustellen, dass der Berichtsplan sich an dieser Stelle generell auf Therapieansätze zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Diabetes mellitus bezieht und nicht speziell auf eine Cholesterinsenkung. Dessen ungeachtet werden in der genannten Meta-Analyse der CTT Collaboration [6] die Effekte von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse berechnet als Effekte pro 1,0 mmol / L Senkung des LDL. Diese Darstellung wird gewählt, ohne dass Untersuchungen vorliegen, die einen kausalen Zusammenhang zwischen der LDL-Senkung (unabhängig von der eingesetzten Therapie) und dem kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus belegen. Die vom Stellungnehmenden genannte Meta-Analyse [6] kann daher keinesfalls als Beleg dafür dienen, dass eine Cholesterinsenkung der ausschlaggebende Faktor für eine Risikosenkung ist (siehe auch weitere Diskussion zur Korrelation zwischen LDL-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion in Abschnitt 2.4).

Da der kommentierte Satz des Hintergrundabschnitts den Vorteil einer Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse ohnehin als Option formuliert, kann auf den Zusatz „theoretisch" verzichtet werden. Der Berichtsplan wurde entsprechend überarbeitet.

Separate Bewertung von Morbidität und Mortalität

Ein Stellungnehmender wies auf den folgenden Satz aus dem Hintergrundabschnitt des Berichtsplans hin: „Es gibt Studien, in denen LDL-Cholesterin senkende Medikamente das Risiko für koronare Herzerkrankungen (Morbidität und Mortalität) vermindert haben“ [7,8]. Es wurde angemerkt, dass eine Eingrenzung auf Morbidität und Mortalität nicht durch §35 b Abs 1 Satz 4 SGB V und / oder durch die Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG gedeckt sei. In der wissenschaftlichen Erörterung wurde darum gebeten, die Morbidität und Mortalität einzeln sowie ergänzend auch die Lebensqualität zu bewerten.

Das Hintergrundkapitel dient der Beschreibung des Krankheitsbilds und der Therapieoptionen. Die Kriterien, die für die Nutzenbewertung von Ezetimib angewendet werden, sind in den entsprechenden Methodenkapiteln des Berichtsplans dargestellt. Dementsprechend sind in Abschnitt 4.1.3 des Berichtsplans die patientenrelevanten Zielgrößen angeführt, die für die Untersuchung verwendet werden. Darunter finden sich die vom Stellungnehmenden genannten Zielgrößen Morbidität, Mortalität und Lebensqualität.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

Zitierte Studien

Zur Aussage „Es gibt Studien, in denen LDL-Cholesterin senkende Medikamente das Risiko für koronare Herzerkrankungen (Morbidität und Mortalität) vermindert haben“ [7,8] merkt ein Stellungnehmender an, dass neben Statinen auch andere cholesterinsenkende Interventionen das Risiko für koronare Herzerkrankungen verringern. Er bat, entsprechende Studien zu zitieren.

Es ist unbestritten, dass neben Statinen auch andere lipidsenkende Interventionen das kardiovaskuläre Risiko senken können. Die Aussage im Berichtsplan ist daher auch nicht auf Statine eingegrenzt, sondern allgemein auf cholesterinsenkende Maßnahmen bezogen. Exemplarisch werden Studien mit Statinen zitiert. Vom Stellungnehmenden wurden keine weiteren Publikationen / Studien zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen genannt.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

Zitierte Leitlinien

Ein Stellungnehmender schlug vor, die „Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK“ der Bundesärztekammer [9] im Hintergrundabschnitt ergänzend zu zitieren, und wies zudem auf eine aktuelle Version der im Berichtsplan zitierten ESC-Leitlinie (European Society of Cardiology) hin [10].

Die genannten Leitlinien wurden im Berichtsplan ergänzt bzw. ersetzt.

Zitatwahl zur Kausalität zwischen Risikoreduktion und LDL-Senkung

Ein Stellungnehmender kritisierte die Zitatwahl zur folgenden Aussage des Berichtsplans: „Inwieweit dieser Nutzen allerdings kausal auf die LDL-Senkung zurückzuführen ist, ist umstritten." So werde ein Arbeitspapier des IQWiG [11] zitiert, welches keine wissenschaftliche Begutachtung im Sinne eines Peer-Reviews durchlaufen habe. Eine weitere Referenz (Sharma 2009 [12]) präsentiere keine Daten dahin gehend, ob der Nutzen kausal auf die LDL-Senkung zurückzuführen sei oder nicht.

Derzeit ist kein Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen der LDL-Senkung und der Risikoreduktion bekannt. Auch seitens des Stellungnehmenden wurden keine entsprechenden Zitate genannt. Exemplarisch dafür, dass der kausale Zusammenhang umstritten ist, wurde das Arbeitspapier des IQWiG zur Nutzenbewertung der Statine zitiert. Dieser Bericht stellt eine systematische Übersicht zu der Thematik dar [11] und kommt zu dem Ergebnis, dass sich weder für die Gesamtsterblichkeit noch für die koronar bedingte Sterblichkeit oder für nicht tödliche Myokardinfarkte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins und dem Ausmaß der Ereignisreduktion zeigt. Im Hinblick auf das systematische Review Sharma 2009 kann die Argumentation des Stellungnehmenden nachvollzogen werden. Das Zitat wird im Berichtsplan gestrichen.

Darüber hinaus wurde in den Stellungnahmen die Zitatwahl (Studer 2005 und Barter 2007 [13,14]) zu folgender Aussage des Berichtsplans kritisiert: „Denn in anderen Interventionsstudien wurde gezeigt, dass cholesterinsenkende Interventionen das kardiale Risiko nicht zwingend senken, sondern sogar zu einer Zunahme des Risikos führen können." So belege die Untersuchung Studer 2005 [13] für keine der untersuchten lipidsenkenden Interventionen eine Zunahme des Risikos. Zudem sei der in der Studie Barter 2007 [14] untersuchte Cholesterinester-Transferprotein(CETP)-Hemmer Torcetrapib keine primär cholesterinsenkende Intervention. Mit Bezug auf Studer wurde darüber hinaus darauf hingewiesen, dass nur tödliche Ereignisse untersucht worden seien, was nach § 35b Absatz 1 Satz 4 SGB V und den Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG zu kurz greife.

Das Zitat der Untersuchung Studer 2005 sowie eine weitere im Berichtsplan zitierte Publikation Lousberg 2001 [15], beziehen sich auf den ersten Halbsatz der vom Stellungnehmenden zitierten Aussage. So wurde in Studer 2005 für verschiedene lipidsenkende Interventionen (Fibrate, Niacin und diätetische Maßnahmen) keine Senkung des kardialen Risikos beobachtet. In der Studie Barter 2007 zeigte sich hingegen unter der Gabe des CETP-Hemmers Torcetrapib trotz einer statistisch signifikanten LDL-Senkung eine statistisch signifikante Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse (und auch der Gesamtzahl von Todesfällen). Es ist richtig, dass der primäre Ansatzpunkt des Wirkmechanismus von Torcetrapib auf eine Steigerung des HDL abzielt. Die Hemmung des CETP geht jedoch neben einer HDL-Erhöhung gleichzeitig auch mit einer Senkung des LDL einher [16]. In der

genannten Studie Barter 2007 wird beispielsweise eine statistisch signifikante LDL-Senkung von ca. 25 % im Vergleich zum Studienbeginn beobachtet.

Warum die Untersuchung tödlicher Ereignisse bei der Bewertung eines Arzneimittels zu kurz greift, kann nicht nachvollzogen werden. Die Verlängerung der Lebensdauer ist ein wichtiger Aspekt für die Bewertung des Nutzens / Schadens eines Arzneimittels und ist nach §35b Absatz 1 Satz 4 SGB V und den Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG – neben weiteren Zielgrößen – explizit in der Nutzenbewertung eines Arzneimittels zu berücksichtigen.

Um zu verdeutlichen, dass sich die Zitate zu Studer 2005 (und Lousberg 2001) auf den ersten Halbsatz der Aussage beziehen, werden diese an die entsprechende Stelle im Satz verschoben.

Beschreibung der Zulassung von Ezetimib

Ein Stellungnehmender bezog sich auf die im Berichtsplan gemachte Aussage, dass Ezetimib seit dem Jahr 2004 in einer fixen Kombination mit Simvastatin zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Hyperlipidämie zugelassen ist. Der Stellungnehmende bittet, ergänzend zu erwähnen, dass dieser Einsatz bei Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht, zugelassen ist.

Die vorgeschlagene Formulierung ist sinnvoll und wurde im Hintergrundabschnitt des Berichtsplans ergänzt.

2.2 Operationalisierung des Begriffs „Hypercholesterinämie“

Abgrenzung von Normo- und Hypercholesterinämie

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass der Einschluss von Studien nicht vom Vorhandensein des exakten Wortlautes „Hypercholesterinämie“ abhängig gemacht werden dürfe. Sie verwies dazu auf die Hypercholesterinämie-Definition des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA [17]. Diese laute: „Cholesterinkonzentration, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist, und für die gezeigt wurde, dass eine Behandlung von Patienten mit Werten oberhalb dieser Konzentration vorteilhaft und sicher ist“. Die Stellungnehmenden schlugen vor, diese Definition in der Nutzenbewertung für den Studieneinschluss anzuwenden.

Wie im CHMP-Dokument der EMA beschrieben, kann keine generelle Trennlinie zwischen einer Normocholesterinämie und einer Hypercholesterinämie gezogen werden [17]. Dies wäre nur dann möglich, wenn klare Grenzwerte (bspw. ein bestimmter LDL-Wert) vorlägen, die beide Formen voneinander abgrenzen. Entsprechende Werte sind bislang jedoch nicht festgelegt. Darüber hinaus ist die Cholesterinkonzentration nicht der allein ausschlaggebende Faktor für eine Therapieentscheidung. Diese muss vielmehr patientenspezifisch unter Einbeziehung des individuellen kardiovaskulären Risikoprofils getroffen werden. Die Risikokonstellation aus LDL-Werten und spezifischen Risikofaktoren ist geeignet, um für

einzelne Patienten eine Behandlungsentscheidung zu treffen. In den Studien wird jedoch eine Patientenpopulation betrachtet und es finden sich in der Regel keine Angaben zu einzelnen patientenbezogenen Risikoprofilen. Für den Studieneinschluss in die Nutzenbewertung muss dennoch sichergestellt sein, dass die interessierende Population mit Hypercholesterinämie untersucht wurde. Nur so können die in der Studie beobachteten Ergebnisse sinnvoll für die Behandlung von Hochrisikopatienten interpretiert werden. Diese Thematik wurde in der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen diskutiert. Es bestand Einigkeit darüber, dass nicht allein das Wort „Hypercholesterinämie“ ausschlaggebend für den Studieneinschluss sein kann. Vielmehr muss sich in den Einschlusskriterien der Studie eine Kombination aus LDL-Werten und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren abbilden.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die Entscheidung, ob bei der untersuchten Patientenpopulation eine Hyper- oder Normocholesterinämie vorliegt, entweder anhand der Studienangabe selbst oder auf Basis der Bewertung der in den Studien eingeschlossenen Population getroffen werden muss. Im Berichtsplan wird die Definition der einzuschließenden Studienpopulation entsprechend spezifiziert.

Abgrenzung von primärer und sekundärer Hypercholesterinämie

Mit Verweis auf die Erkrankung Diabetes mellitus wies ein Stellungnehmender auf die Schwierigkeit der Abgrenzung zwischen der primären und sekundären Form der Hypercholesterinämie hin. Er betonte, dass auch bei Diabetes mellitus das Vorliegen einer genetischen Prädisposition eine Voraussetzung für die Hypercholesterinämie sei, und bestätigte, dass es auch klassische sekundäre Formen der Hypercholesterinämien gebe (bspw. als Folge von Hypothyreose, Leber- und Nierenerkrankungen, Lymphomen, Medikamenten).

Es ist unbestritten, dass eine primäre Hypercholesterinämie vor allem im Versorgungsalltag häufiger nicht exakt von sekundären Formen abgegrenzt werden kann. Bestimmte Kriterien können die Diagnose einer primären Hypercholesterinämie wahrscheinlicher machen (bspw. erhöhtes Vorkommen der Erkrankung im familiären Kreis). In der Regel ist für eine sichere diagnostische Abklärung allerdings der Nachweis eines genetischen Defekts als zugrundeliegende Ursache notwendig. Dies wird bspw. auch von der WHO – mit Bezug auf das Dutch Lipid Clinic Network – als eines von mehreren relevanten Diagnosekriterien dargestellt [18]. Einschränkend ist jedoch zu konstatieren, dass derzeit nicht jede vorhandene Mutation sicher erfassbar ist und somit trotz eines „negativen“ genetischen Befunds eine primäre Hypercholesterinämie nicht per se ausgeschlossen werden kann [19]. Rein pathogenetisch betrachtet unterscheiden sich die klassischen sekundären Hypercholesterinämien, die als Folge anderer Grundkrankheiten auftreten, eindeutig von den primären Formen. Eine Abgrenzung im Versorgungsalltag kann jedoch schwierig sein; bspw. bei einer Hypercholesterinämie im Rahmen des Diabetes mellitus Typ 2. Diese wird häufig als sekundär bezeichnet, kann allerdings nicht ohne Weiteres mit der beim Diabetes mellitus Typ 2 typischerweise auftretenden Fettstoffwechselstörung erklärt werden [20], was dafür spricht,

dass auch bei einer Hypercholesterinämie im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 2 eine genetische Disposition vorliegen muss.

Für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung muss anhand der Studienangabe selbst oder auf Basis der Bewertung der in den Studien eingeschlossenen Population hinreichend sichergestellt sein, dass zum weitaus überwiegenden Teil Patienten mit primärer Hypercholesterinämie in den entsprechenden Studien untersucht wurden. Dies kann bspw. auch dadurch gegeben sein, dass Patienten mit sekundären Hypercholesterinämien aus einer Studie ausgeschlossen wurden. Im Berichtsplan wird die Definition der einzuschließenden Studienpopulation entsprechend spezifiziert.

2.3 Vergleich des IQWiG-Berichts mit anderen HTA-Berichten

Ein Stellungnehmender forderte, den Berichtsplan um einen Abschnitt zu erweitern mit dem Ziel, die Ergebnisse des IQWiG-Berichts denen des NICE-Berichts (National Institute of Clinical Excellence) zu Ezetimib gegenüberzustellen und potenzielle Unterschiede methodisch aufzulösen.

In der wissenschaftlichen Erörterung stellte der Stellungnehmende klar, dass mit dieser Forderung nicht die Beschreibung einer methodischen Vorgehensweise zum Vergleich verschiedener HTA-Berichte im Berichtsplan gemeint sei. Vielmehr seien bei potenziell diskrepanten Ergebnissen im Vergleich mit anderen HTA-Berichten eine Erläuterung und Diskussion der Unterschiede im Rahmen der Ergebnisdiskussion des Abschlussberichts wünschenswert. Eine solche Gegenüberstellung der Ergebnisse wurde bereits in verschiedenen IQWiG-Berichten durchgeführt und wird auch für den vorliegenden Bericht erfolgen.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.4 Korrelation zwischen LDL-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion

In den Stellungnahmen wurde geäußert, dass die Senkung des LDL-Cholesterins zu einer Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse führe, und zwar unabhängig von der eingesetzten Therapie. Für diese Aussage wurden seitens der Stellungnehmenden verschiedene Untersuchungen und Argumentationsstränge vorgebracht. Diese werden im Folgenden gewürdigt.

2.4.1 Statine und andere lipidsenkende Interventionen

Eine Stellungnehmende verwies auf die Statinstudien PROVE-IT (Cannon 2004) [21] und REVERSAL (Nissen 2004) [22], in denen unter Atorvastatin im Vergleich zu Pravastatin sowohl eine stärkere LDL-Senkung als auch weniger kardiale Komplikationen bzw. eine geringere Zunahme des Ausmaßes von arteriosklerotischen Plaques beobachtet worden sei. Pleiotrope (nicht lipidbezogene) Effekte der Statine seien als Grund für diesen Unterschied

aufgrund der weitgehenden Strukturähnlichkeit der Statine als unwahrscheinlich anzusehen. Zur Bestärkung dieser Auffassung wurde seitens der Stellungnehmenden auf die Meta-Regressions-Analyse Robinson 2005 [23] hingewiesen, in der – neben Statinen – auch für andere lipidsenkende Therapien wie diätetische Maßnahmen, Anionenaustauscherharze und Ileum-Bypass-Operation ein ähnliches lineares Verhältnis zwischen der LDL-Senkung und der Risikoreduktion für Koronarereignisse / Schlaganfälle gezeigt worden sei und die pleiotropen Effekte der Statine offensichtlich keinen zusätzlichen Effekt hätten. In diesem Zusammenhang wurden auch 2 (allerdings in der Meta-Analyse Robinson 2005 [23] bereits eingeschlossene) Studien mit Ionenaustauscherharzen [24,25] und Ileum-Bypass-Operation [26] sowie 1 Studie zur Lipidapherese [27] genannt. Mit Bezug auf die Studie Manson 2003 [28] merkte ein Stellungnehmender zudem an, dass zwar für wenige LDL-senkende Interventionen keine gleichzeitige Verringerung der kardiovaskulären Ereignisse beobachtet worden sei. Dies sei in der genannten Studie jedoch auf definierte off-target Effekte zurückzuführen, die dem Nutzen einer LDL-Senkung entgegenwirkten. Ein Stellungnehmender wies weiterhin mit Bezug auf Cohen 2006 [29] darauf hin, dass auch genetische Daten zeigten, dass die LDL-Werte eine wesentliche Determinante für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität seien.

Es ist richtig, dass für verschiedene lipidsenkende Maßnahmen in klinischen Studien sowohl eine Senkung des LDL-Werts als auch eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos beobachtet wurde. Ein solcher Zusammenhang wurde für Statine bspw. in der zusammenfassenden Analyse von 14 randomisierten Studien der Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaboration gesehen [7]. Allein aus der Tatsache, dass in einer Studie sowohl die LDL-Werte als auch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vermindert wird, kann jedoch kein Kausalzusammenhang abgeleitet werden. Dies wird an der in den Stellungnahmen genannten REVERSAL-Studie [22] deutlich, in der Patienten 18 Monate entweder mit einer intensiven (80 mg Atorvastatin) oder moderaten LDL-senkenden Therapie (40 mg Pravastatin) behandelt wurden, um die mittels Ultraschall gemessene Atheroskleroseprogression (primäres Outcome) zu untersuchen. Es zeigte sich in der Atorvastatingruppe eine im Vergleich zu Pravastatin statistisch signifikant stärkere LDL-Senkung sowie gleichzeitig eine statistisch signifikant geringere Progressionsrate (Zunahme des Atheromvolumens). Die Autoren beobachteten jedoch in einer eigens durchgeführten Analyse der Ergebnisse (lineare Regression), dass die Progressionsrate unter Atorvastatin bei jeder der erreichten LDL-Senkungen geringer war als unter der Gabe von Pravastatin. Wäre die LDL-Senkung der allein ausschlaggebende Faktor, würde man bei einer bestimmten LDL-Senkung eine vergleichbare Auswirkung auf die Progressionsrate erwarten – unabhängig vom eingesetzten Medikament. Die Autoren der Publikation folgern daraus, dass nicht allein die LDL-Senkung, sondern andere – substanzspezifische – Effekte wie bspw. die CRP-Senkung oder andere atherogene Lipoproteine (bspw. Triglyzeride) unter Atorvastatin zu einer geringeren Progressionsrate beitragen. Auch wenn in dieser Studie mit der mittels Ultraschall erfassten Atheroskleroseprogression kein valider Surrogatparameter für einen klinischen Endpunkt erhoben wurde, so verdeutlicht das Ergebnis dieser Beobachtung doch, dass sich Arzneimittel

der gleichen Substanzklasse trotz einer gleichgerichteten LDL-Senkung hinsichtlich ihrer Wirkungen unterscheiden können.

Auch die vom Stellungnehmenden angeführte Zweijahresstudie PROVE-IT [21], die vom Design her mit der REVERSAL-Studie [22] vergleichbar ist, vermag die Frage eines Kausalzusammenhangs zwischen LDL-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion nicht zu beantworten. Zwar beschreibt die Studie eine geringere Rate relevanter kardiovaskulärer Ereignisse unter Atorvastatin (80 mg) gegenüber Pravastatin (40 mg) und beobachtet gleichzeitig unter Atorvastatin eine stärkere LDL-Senkung; wie in einem Arbeitspapier des IQWiG zur Nutzenbewertung der Statine jedoch bereits dargestellt wurde, sind die Angaben zur Anzahl der Patienten, die im Studienverlauf der Nachbeobachtung verloren gingen, diskrepant zwischen Text, Abbildung und zusätzlicher Publikation der Autoren [11]. Dadurch bleibt zum einen unklar, wie viele Patienten nicht nachbeobachtet wurden. Die Ergebnisse sind somit schon rein methodisch betrachtet mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet [11]. Zum anderen könnten sich Atorvastatin und Pravastatin auch hinsichtlich substanzspezifischer Effekte (z. B. pleiotroper) noch unterscheiden, die – möglicherweise neben einer unterschiedlichen LDL-Senkung – zum differenten Effekt auf klinische Endpunkte beitragen.

Die Aussage, die Meta-Analyse Robinson 2005 [23] belege, dass die LDL-Senkung der alleinige ursächliche Faktor für die kardiovaskuläre Risikoreduktion sei, kann nicht nachvollzogen werden. In dieser Untersuchung wurde eine bestimmte Auswahl lipidsenkender Interventionen untersucht (Diät, Statine, Ileum-Bypass-Operation, Ionenaustauscherharze), während bspw. Studien mit Fibraten, Nikotinsäure oder Ezetimib in der Analyse fehlen. Zudem ist die Darstellung der angewendeten statistischen Methodik nicht ausreichend, um die Validität der Ergebnisse einzuschätzen. So wird zwar berichtet, dass für Statin- und Nichtstatinstudien separate Meta-Regressionen berechnet wurden. Es finden sich aber keine Ergebnisse zu diesen separaten Analysen. Es wird lediglich konstatiert, dass mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit der Einfluss der LDL-Senkung auf die kardiovaskuläre Risikoreduktion zwischen Statin- und Nichtstatinstudien gleich sei. Vor allem die Informationen aus Abbildung 2 der Publikation hinterlassen Zweifel. In dieser Abbildung ist lediglich eine Regressionslinie für die Gesamtheit aller Studien aufgetragen. Es fällt auf, dass tendenziell die Nichtstatinstudien oberhalb und die Statinstudien unterhalb dieser Linie liegen. Dies lässt vermuten, dass beim Vergleich der separaten Regressionslinien lediglich die Steigungen verglichen wurden. Um weitere Einflussfaktoren wie z. B. pleiotrope Effekte auszuschließen, muss zumindest auch der Achsenabschnitt der Linien verglichen werden. Insgesamt ist diese Analyse aufgrund ihrer intransparenten und lückenhaften Darstellung nicht geeignet, die postulierte These zu belegen.

Es kann sich trotz der gleichgerichteten LDL-senkenden Wirkung verschiedener Lipidsenker der Nutzen für die Patienten hinsichtlich der Morbidität und Mortalität unterscheiden. Dies wird am Ergebnis einer Meta-Analyse von Studer deutlich, in der Studien zu verschiedenen lipidsenkenden Therapien auf Substanzklassenebene zusammengefasst und die Effekte

miteinander verglichen wurden. Sämtliche untersuchten Arzneistoffklassen senkten die LDL-Werte. Für die Gruppe der Fibrate sowie für die Nikotinsäurepräparate ging dies jedoch nicht mit einer parallelen Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit einher. In den Fibratstudien zeigte sich insgesamt sogar eine Zunahme der nicht kardiovaskulären Mortalität [13]. Als weiteres Beispiel sei die Studie mit dem bislang nicht zugelassenen Cholesterinester-Transferprotein(CETP)-Hemmer Torcetrapib genannt [14]. Diese wurde frühzeitig abgebrochen, da zwar eine statistisch signifikante Senkung des LDL-Werts beobachtet wurde, dies allerdings mit einer statistisch signifikanten Steigerung der Mortalität einherging. Ein schlagendes Argument wird von dem Stellungnehmenden selbst mit der Nennung der Studie Manson 2003 [28] gegeben. In dieser Studie zeigte sich bei gesunden Frauen in der Postmenopause unter der Einnahme von Östrogenen und Gestagenen eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Senkung des LDL-Werts. Die behandelten Frauen hatten jedoch ein um 24 % erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden. Diese Untersuchung widerlegt beispielhaft die These des Stellungnehmenden, dass unabhängig von der eingesetzten Therapie eine eindeutige Korrelation zwischen der LDL-Senkung und der Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bestehe. Die Ergebnisse auf definierte Off-Target-Effekte zurückzuführen, die dem Nutzen einer LDL-Senkung entgegenwirken, greift in der Argumentation zu kurz, da solche Off-Target-Effekte nicht generell ausgeschlossen werden können – vor allem nicht bei neuen Substanzklassen (wie bspw. auch bei Ezetimib), für die noch keine klinisch relevanten Daten aus Langzeitstudien vorliegen.

Bei der von einem Stellungnehmenden genannten Untersuchung Cohen 2006 handelt es sich um eine Kohortenstudie, in der eine Assoziation zwischen Sequenzvariationen innerhalb eines Gens (PCSK9, proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 serine protease gene), dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und der LDL-Senkung untersucht wird. Die erhobenen Daten sind jedoch nicht darauf ausgerichtet, eine Kausalität zwischen den genannten Parametern zu beweisen. So beobachten die Autoren bei Personen mit Mutationen im PCSK9-Gen eine Reduktion des LDL-Cholesterins sowie ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko. Wie die Autoren selbst diskutieren, besteht aber die Möglichkeit, dass die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bei diesen Personen durch andere Mechanismen als die LDL-Senkung verursacht wird.

Insgesamt ist unbestritten, dass LDL an der Entstehung von koronaren Ereignissen beteiligt ist und somit einen Risikofaktor darstellt. Aus der LDL-senkenden Wirkung eines Arzneimittels kann jedoch per se kein patientenrelevanter Nutzen abgeleitet werden. Keine der seitens der Stellungnehmenden genannten Untersuchungen ist vom Design her geeignet, einen kausalen und alleinigen Zusammenhang zwischen LDL-Senkung und Risikoreduktion zu belegen, also zu zeigen, dass eine Risikoreduktion ausschließlich oder zumindest hauptsächlich auf die LDL-Senkung zurückzuführen ist. Dazu ist die Validität der LDL-Senkung als Surrogatendpunkt für die Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse zu prüfen. Für diese Prüfung liegen methodische Verfahren vor. Weir und Walley 2006 [30] geben eine Übersicht über die verschiedenen Ansätze. Insbesondere schätzbasierte Verfahren werden

propagiert. Alonso & Molenberghs 2008 [31] sowie Buyse et al. 2010 [32] geben einen Überblick über diese Verfahren, bei denen versucht wird, das Ausmaß des Zusammenhangs zwischen dem Surrogatendpunkt und dem klinischen Endpunkt abzuschätzen und bei ausreichend hohem Zusammenhang von einem validierten Surrogatendpunkt zu sprechen. Hierbei gibt es – abhängig von verschiedenen Aspekten wie z. B. dem Messniveau des betrachteten Surrogats und des klinischen Endpunkts – eine Vielzahl von Maßen und Techniken. Es herrscht jedoch Konsens, dass eine hohe Korrelation zwischen Surrogatendpunkt und klinischem Endpunkt allein nicht ausreicht. Neben diesem Zusammenhang, der auf individueller Ebene auf der Basis einer Studie untersucht werden kann, wird auch ein hoher Zusammenhang zwischen dem Effekt der Intervention bezüglich des Surrogatendpunkts und dem entsprechenden Effekt bezüglich des klinischen Endpunkts benötigt. Dieser Zusammenhang kann in der Regel nur mit einer Meta-Analyse basierend auf adäquaten RCTs untersucht werden. Hier kann man auch mithilfe metaregressionsanalytischer Techniken den sogenannten Surrogat-Threshold-Effekt (STE) ableiten, also den Behandlungseffekt, den man bezüglich des Surrogatendpunkts beobachten muss, damit mit hoher Sicherheit auch ein Effekt bezüglich des klinischen Endpunkts vorhanden ist. In eine derartige Analyse sind selbstverständlich alle Studien zu der interessierenden Fragestellung auf Basis einer systematischen Literaturrecherche einzubeziehen und keine selektive Auswahl. Eine Publikation zu einer solchen Analyse wurde allerdings von den Stellungnehmenden nicht vorgelegt.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.4.2 Ezetimib

Ein Stellungnehmender verwies auf die Analyse Holme 2010 [33]. Diese zeige, dass die in der SEAS-Studie [34] beobachtete Stärke des Zusammenhangs zwischen der Senkung des LDL-Cholesterins und der Senkung klinischer Ereignisse unter der Gabe von Ezetimib / Simvastatin konsistent mit den Vorhersagen aus der CTT-Meta-Analyse [7] sei. Hingegen wurde von einem weiteren Stellungnehmenden für die Ezetimibgabe hinterfragt, ob die Absenkung des LDL und der daraus anzunehmende Nutzen durch andere Faktoren aufgehoben werden. In diesem Zusammenhang merkte eine Stellungnehmende an, dass in Anbetracht der fehlenden belastbaren Daten zur Wirksamkeit von Ezetimib eine Verpflichtung zur Studiendurchführung auch nach Marktzulassung sinnvoll sei.

Holme 2010 teilt die Patienten der SEAS-Studie je nach aortaler Flussgeschwindigkeit in 3 etwa gleich große Gruppen auf und vergleicht die beobachteten Effekte auf die LDL-Senkung und die Risikoreduktion mit denen der CTT-Meta-Analyse. In dieser Meta-Analyse wird die Regressionsgerade durch den Nullpunkt gezwungen und stellt keine Meta-Regression mit variablem Achsenabschnitt dar. Neben diesem generellen methodischen Schwachpunkt ist der Arbeit Holme 2010 (Abbildung 2) zu entnehmen, dass im Gegensatz zu den ersten beiden Patientengruppen für die dritte Patientengruppe trotz LDL-Senkung um im Mittel etwa 2 mmol / L gar kein Effekt auf die Risikoreduktion zu beobachten war.

Es ist richtig, dass der potenzielle Nutzen einer LDL-Senkung von morbiditäts- oder mortalitätsbeeinflussenden Effekten eines Arzneimittels überlagert sein kann. Ein patientenrelevanter Nutzen von Ezetimib ergibt sich daher nicht allein aus der LDL-Senkung, sondern aus den im Berichtsplan definierten Zielgrößen wie bspw. Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Dies umso mehr, als über die Bedeutung der LDL-Senkung unter der Gabe von Ezetimib derzeit spekuliert wird. So zeigte sich in der Studie Berneis 2010 [35] bei 72 gesunden Patienten unter der Gabe von Ezetimib eine Senkung des Gesamt-LDL-Cholesterins. Der relative Anteil der proatherogenen Subfraktion sdLDL-C (small dense LDL-Cholesterol) war jedoch statistisch signifikant erhöht. Demgegenüber wies in der wissenschaftlichen Erörterung ein Stellungnehmender auf die Untersuchung Ose 2007 bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie hin [36], in der kein Effekt von Ezetimib auf die sdLDL-C-Subfraktion beobachtet wurde. Die Ergebnisse beider Studien können jeweils nur als hypothesengenerierend angesehen werden und einen potenziellen proatherogenen Effekt von Ezetimib weder stützen noch widerlegen. Es sind daher zwingend Langzeitstudien erforderlich, in denen der patientenrelevante Nutzen von Ezetimib substanzspezifisch untersucht wird. Der Forderung einer Stellungnehmenden nach verpflichtenden Nutzenuntersuchungen auch nach Marktzulassung kann somit gefolgt werden.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.5 LDL-Senkung in Leitlinien

Von einer Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass in verschiedenen Leitlinien eine Senkung der LDL-Cholesterin-Konzentration in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten gefordert werde [10,37,38]. Bei kardialen Hochrisikopatienten werde zudem explizit auf die Möglichkeit der Kombination von Ezetimib mit einem Statin verwiesen.

Es ist unbestritten, dass die genannten Leitlinien konkrete Empfehlungen zu LDL-Zielwerten abgeben. In keiner dieser Leitlinien ist eine solche Empfehlung jedoch mit einem aussagekräftigen Beleg dafür verknüpft, dass das Erreichen dieses spezifischen Zielwerts zu einer Verminderung des kardiovaskulären Risikos für die Patienten führt. Welche Zielwerte für die Patienten einen relevanten Nutzen nach sich ziehen, ist derzeit noch unklar [39].

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.6 Krebsinzidenz

Ein Stellungnehmender nahm Bezug auf die im Berichtsplan unter Zitierung der SEAS-Studie gemachte Aussage, dass eine erhöhte Krebsinzidenz unter der Einnahme von Ezetimib diskutiert wird. Der Stellungnehmende wies auf die Untersuchungen Peto 2008, Halleck 2009 und Alsheik-Ali 2009 [40-42] sowie auf die Stellungnahme der FDA (U. S. Food and Drug Administration) [43] hin. Diese Untersuchungen unterstützten eine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen oder Todesfällen durch Krebserkrankungen nicht. Der Stellungnehmende

bat daher um die ergänzende Zitierung dieser Untersuchungen sowie um eine ergänzende Aussage im Berichtsplan.

Inwieweit die Gabe von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) die Krebsinzidenz und -mortalität erhöht, ist bislang unzureichend untersucht. Die derzeit vorliegenden Ergebnisse sind jedoch nicht ausreichend, um ein krebserzeugendes Potenzial grundsätzlich auszuschließen [44]. So zeigte sich in der im Berichtsplan zitierten SEAS-Studie mit Patienten mit Aortenklappenstenose zwar hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts (schwere kardiovaskuläre Ereignisse) kein Unterschied zwischen der Ezetimib-/Simvastatin- und der Placebogruppe; wohl aber wurde unter der Gabe von Ezetimib/Simvastatin eine statistisch signifikant höhere Rate von Krebserkrankungen beobachtet (11,1 % vs. 7,5 % in der Placebogruppe, p = 0,01) [34]. Um dieser überraschenden Nebenbeobachtung dieser Studie nachzugehen, wurden die 2 noch laufenden Studien SHARP und IMPROVE-IT [45-47] hinsichtlich krebsassoziierter Ereignisse entblindet und die Zwischenergebnisse in der vom Stellungnehmenden genannten Untersuchung Peto 2008 [40] zusammengeführt. Diese Meta-Analyse zeigte zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, dennoch kann die Unsicherheit hinsichtlich eines potenziellen krebserzeugenden Potenzials von Ezetimib nicht sicher ausgeräumt werden. So wird in der Meta-Analyse bspw. eine numerisch, aber nicht statistisch signifikant erhöhte Anzahl krebsbedingter Todesfälle (p = 0,07) beobachtet. Auch ist hinsichtlich der in beiden Studien (SHARP und IMPROVE-IT) vorliegenden Beobachtungsdauern von 2,7 Jahren und 1 Jahr fraglich, ob dieser Zeitraum für die Beurteilung eines krebserzeugenden Potenzials ausreicht. Bei den weiteren vom Stellungnehmenden genannten Studien handelt es sich zum einen um eine präklinische Tierstudie (Halleck 2009) [41], zum anderen um eine Postmarketing-Studie, in der die bei der FDA eingegangenen Nebenwirkungsmeldungen zu Ezetimib ausgewertet wurden (Alsheik-Ali 2009) [42]. Beide Untersuchungen sind vom Studiendesign her nicht geeignet, verlässliche Aussagen zum Krebsrisiko unter der Gabe von Ezetimib zu treffen.

In dem vom Stellungnehmenden genannten Papier der FDA stellt diese fest, dass für Simvastatin eine große Anzahl von Langzeitstudien darauf hinweise, dass kein erhöhtes Krebsrisiko bestehe [43]. Für Ezetimib sei eine solche Datenbasis unzureichend, um das Krebsrisiko definitiv auszuschließen. Die FDA rät daher, das klinische Risiko von Ezetimib (in der Mono- und Kombinationstherapie) im Vergleich zu anderen lipidsenkenden Medikamenten zu untersuchen.

Derzeit liegt keine schlüssige Evidenz vor, um das karzinogene Potenzial von Ezetimib sicher auszuschließen. Die vom Stellungnehmenden genannten Untersuchungen geben keinen Anlass, die Formulierung des Berichtsplans zu ändern. Die genannte Untersuchung Peto 2008 [40] sowie die Stellungnahme der FDA [43] werden ergänzend zitiert.

2.7 Berücksichtigung der IMPROVE-IT-Studie

In den Stellungnahmen wurde auf die noch laufende Studie IMPROVE-IT [46,47] hingewiesen, die den Nutzen einer Ezetimib-Simvastatin-Kombinationsbehandlung gegenüber Simvastatin bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit Zustand nach Stabilisierung nach akutem Koronarsyndrom untersuche. Die Stellungnehmenden fordern, die Bewertung von Ezetimib bis zum voraussichtlichen Abschluss dieser Studie im Jahr 2013 auszusetzen bzw. das Fazit ausdrücklich als vorläufig zu kennzeichnen. Als Begründung für diese Forderung wurden – neben verfahrensrechtlichen Argumenten – die Studiengröße, Studiendauer sowie die untersuchten patientenrelevanten Zielgrößen angeführt. Zudem könne eine vorgezogene Bewertung von Ezetimib zur Verunsicherung der Prüfärzte und Patienten der noch laufenden Studie beitragen und über Therapieabbrüche den Studienabschluss verzögern sowie die Power und Interpretierbarkeit der Ergebnisse infrage stellen.

Die Forderung des Stellungnehmenden, die derzeitige Nutzenbewertung bis zum Abschluss der IMPROVE-IT-Studie auszusetzen, kann in keiner Weise nachvollzogen werden. Im Hinblick auf eine Marktzulassung von Ezetimib seit mittlerweile 8 Jahren und eine dementsprechend langjährige Anwendung bei Patienten mit Hypercholesterinämie ist es im Sinne der behandelten Patienten und verordnenden Ärzte nicht nur sinnvoll, sondern auch zwingend erforderlich, den Nutzen und die Risiken für diese Patientenpopulation zu bewerten. Es ist unverständlich, inwieweit der Stellungnehmende bei der Anwendung von Ezetimib im Versorgungsalltag von fast einem Jahrzehnt von einer vorgezogenen Nutzenbewertung spricht.

Dessen ungeachtet ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie eine zentrale Bedeutung für die Nutzenbewertung von Ezetimib haben werden. Wie bei jeder Nutzenbewertung kann zu jedem Zeitpunkt nach Abschluss des Berichts neue Evidenz das Fazit ändern – dies sowohl in für das Medikament positiver als auch negativer Hinsicht. In der Regel ist in einem solchen Fall eine Neubewertung sinnvoll. Zukünftig zu erwartende Evidenz kann aber kein Grund dafür sein, die gegenwärtig verfügbare Evidenz eines Arzneimittels nicht zu bewerten.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.8 Literaturverzeichnis

1. Kostner GM, Scharnagel H, Kostner K, März W. Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: Schwandt P, Parhofer KG (Ed). Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Stuttgart: Schattauer; 2007. S. 2-65.

2. Parhofer KG, Barrett PH. Thematic review series: patient-oriented research; what we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. J Lipid Res 2006; 47(8): 1620-1630.

3. Parhofer KG. HDL: neue Aspekte zu Physiologie und Therapie. Kardiologe 2008; 2(5): 312-319.

4. Roma P, Gregg RE, Meng MS, Ronan R, Zech LA, Franceschini G et al. In vivo metabolism of a mutant form of apolipoprotein A-I, apo A-I_{Milano}, associated with familial hypoalphalipoproteinemia. J Clin Invest 1993; 91(4): 1445-1452.

5. Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362(9385): 717-731.

6. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371(9607): 117-125.

7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C 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(9493): 1267-1278.

8. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008; 178(5): 576-584.

9. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, Werdan K, Zerkowski HR. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK: Langfassung; Version 1.8 [online]. 04.2008 [Zugriff: 08.12.2010]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-khk/nvl-khk-lang-1.8.pdf.Bundesärztekammer.

10. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007; 28(19): 2375-2414.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin: Arbeitspapier [online]. 15.08.2005 [Zugriff: 15.10.2008]. (IQWiG-Berichte; Band 1). URL: http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Nutzenbewertung_der_Statine_unter_besonderer_Beruecksichtigung_von_Atorvastatin_.pdf.

12. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. Ann Intern Med 2009; 151(9): 622-630.

13. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. Arch Intern Med 2005; 165(7): 725-730.

14. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007; 357(21): 2109-2122.

15. Lousberg TR, Denham AM, Rasmussen JR. A comparison of clinical outcome studies among cholesterol-lowering agents. Ann Pharmacother 2001; 35(12): 1599-1607.

16. Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(2): 160-167.

17. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. 29.07.2004 [Zugriff: 22.06.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/302003en.pdf.

18. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation; Geneva 4 September 1998; WHO/HGN/FH/CONS/99.2 [online]. 1999 [Zugriff: 19.10.2010]. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf.

19. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol 2004; 160(5): 407-420.

20. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2001; 135(6): 447-459.

21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350(15): 1495-1504.

22. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(9): 1071-1080.

23. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46(10): 1855-1862.

24. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results; II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984; 251(3): 365-374.

25. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results; I: reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251(3): 351-364.

26. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT 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(11): 1253-1261.

27. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1998; 82(12): 1489-1495.

28. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349(6): 523-534.

29. 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(12): 1264-1272.

30. Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

31. Alonso A, Molenberghs G. Surrogate end points: hopes and perils. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2008; 8(3): 255-259.

32. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, De Gramont A. Biomarkers and surrogate end points: the challenge of statistical validation. Nat Rev Clin Oncol 2010; 7(6): 309-317.

33. Holme I, Boman K, Brudi P, Egstrup K, Gohlke-Baerwolf C, Kesaniemi YA et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Trial. Am J Cardiol 2010; 105(12): 1802-1808.

34. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359(13): 1343-1356.

35. Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, Spinas GA, Krone W, Gouni-Berthold I. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. Eur Heart J 2010; 31(13): 1633-1639.

36. Ose L, Reyes R, Johnson-Levonas AO, Sapre A, Tribble DL, Musliner T. Effects of ezetimibe/simvastatin on lipoprotein subfractions in patients with primary hypercholesterolemia: an exploratory analysis of archived samples using two commercially available techniques. Clin Ther 2007; 29(11): 2419-2432.

37. National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia [online]. 08.2008 [Zugriff: 22.06.2010]. (NICE clinical guideline; Band 71). URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG071NICEGuideline.pdf.

38. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110(2): 227-239.

39. Ong HT. Evidence-based prescribing of statins: a developing world perspective. PLoS Med 2006; 3(3): e50.

40. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359(13): 1357-1366.

41. Halleck M, Davis HR, Kirschmeier P, Levitan D, Snyder RD, Treinen K et al. An assessment of the carcinogenic potential of ezetimibe using nonclinical data in a weight-of-evidence approach. Toxicology 2009; 258(2-3): 116-130.

42. Alsheikh-Ali A, Karas R. Ezetimibe, and the cmbination of ezetimibe/simvastatin, and risk of cancer: post marketing analysis. J Clin Lipid 2009; 3(2): 138-142.

43. Food and Drug Administration. Follow-up to the August 2008 early communication about an ongoing safety review of ezetimibe/simvastatin (marketed as Vytorin), simvastatin (marketed as Zocor) and ezetimibe (marketed as Zetia): FDA investigates a report from the SEAS Trial [online]. 22.12.2009 [Zugriff: 12.10.2010]. URL: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforheathcareprofessionals/ucm194964.htm.

44. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer: an uncertain association. N Engl J Med 2008; 359(13): 1398-1399.

45. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Kidney Int Suppl 2003; (84): S207-S210.

46. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, Stepanavage ME, McCabe CH, Musliner TA et al. An update on the IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am Heart J 2010; 159(5): 705-709.

47. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2008; 156(5): 826-832.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH und Essex Pharma GmbH	Krobot, Karl, J. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
	Lang, Thomas, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Scheuringer, Monika, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stoffwechsel-Centrum Charité	Steinhagen-Thiessen, Elisabeth, Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Parhofer, Klaus G., Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wille, Hans, Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter[1] abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution[2], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

[1] Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

[2] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	**Institution / Firma / privat**
Klemann, Rainer	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Krobot, Karl J., Dr.	MSD SHARP & DOHME GmbH und Essex Pharma GmbH
Lang, Thomas, Dr.	MSD SHARP & DOHME GmbH und Essex Pharma GmbH
Potthast, Regine, Dr.	IQWiG
Scheuringer, Monika, Dr.	MSD SHARP & DOHME GmbH und Essex Pharma GmbH
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Steinhagen-Thiessen, Elisabeth, Prof. Dr.	Stoffwechsel-Centrum Charité, Berlin
Wieseler, Beate, Dr.	IQWiG
Wille, Hans, Dr.	Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
Windeler, Jürgen, Prof. Dr.	IQWiG

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Privatperson
Parhofer, Klaus, Prof. Dr.

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Operationalisierung des Einschlusskriteriums Hypercholesterinämie
TOP 2	Methodik zum Vergleich mit anderen HTA-Berichten
TOP 3	Klärung eines Kommentars zum Hintergrund
TOP 4	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 14.09.2010, 14:00 bis 14:56 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Prof. Dr. Jürgen Windeler

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Windeler: Nachdem hinter allen Namensschildern jeweils eine Person Platz genommen hat, wir also offenbar vollzählig sind, darf ich Sie zu der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A10-02 „Ezetimib bei Hypercholesterinämie“ begrüßen. Mein Name ist Jürgen Windeler. Ich bin seit 14 Tagen der Leiter des Instituts und werde diese Erörterung moderieren.

Sie haben die Einladung bekommen. Ich sage gleich noch etwas zu zwei, drei Details, die in den Einladungen auch beschrieben sind, um noch einmal darauf hinzuweisen, dass das von sehr zentraler Bedeutung für die Erörterung und für den Ablauf ist. Sie haben auch eine vorläufige Tagesordnung zugeschickt bekommen. Ich würde Sie gerne als Erstes fragen, bevor ich dann die weiteren Einzelheiten erläutere, ob Sie Ergänzungsbedarf, Änderungsbedarf oder Kommentare zur Tagesordnung haben. – Das sehe ich jetzt nicht.

Dann darf ich Sie noch einmal ausdrücklich im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hier in Köln begrüßen. Solche Erörterungen geben ja dem Institut Gelegenheit, sich über kritische oder unklare Punkte auszutauschen und diese noch einmal zu klären. Sie sind aber auch für Sie eine Möglichkeit, das Institut und seine Mitarbeiter einmal zu sehen und kennenzulernen. Diese Gelegenheit wollen wir Ihnen auch ausdrücklich bieten.

Ich möchte noch einmal auf einen wesentlichen Punkt im Einladungsschreiben hinweisen: dass diese Erörterung aufgezeichnet wird, dass diese Aufzeichnung abgeschrieben wird, also ein Wortprotokoll erstellt wird, und dass dieses Wortprotokoll im Internet veröffentlicht wird. Mit Ihrer Teilnahme hier erklären Sie, dass Sie mit dieser Aufzeichnung und der Veröffentlichung einverstanden sind. Ich sage das nur noch einmal in dieser Deutlichkeit. Wenn Sie damit nicht einverstanden wären – was Sie sich aber natürlich vorher gut überlegt haben –, dann müsste ich Sie einfach bitten, an dieser Veranstaltung nicht weiter teilzunehmen. Aber ich sehe jetzt keine Signale und keinen Hinweis und keine Gesichtsausdrücke, die mir irgendwelche Verdachtsmomente in diese Richtung liefern würden.

Es ist Ziel dieser Erörterung, unklare Punkte oder für das IQWiG unklar gebliebene Punkte aus den Stellungnahmen zu klären. Wir haben Ihre Stellungnahmen erhalten. Wir haben uns

damit auseinandergesetzt. Bei dieser Auseinandersetzung sind einige Punkte offengeblieben, die im Rahmen der Tagesordnung dann angesprochen und abgearbeitet werden. Es ist nicht Ziel der Erörterung, dass wir hier über den Auftrag und Generalissima dieses Auftrags – als Beispiel sage ich einmal: Was ist EbM, und wie soll man das verstehen? – diskutieren. Falls Sie über die in den Tagesordnungspunkten genannten konkreten Aspekte hinaus Ergänzungsbedarf an Hinweisen haben, zu denen wir uns dann aber nicht weiter äußern würden, haben Sie unter dem Punkt „Verschiedenes“ die Gelegenheit, auch solche – vielleicht generellen – Punkte anzusprechen.

Die Tagesordnung habe ich schon angesprochen. Bevor ich gleich noch eine operative Anmerkung mache, frage ich Sie: Haben Sie jetzt noch Fragen zum Ablauf des Ganzen? – Sie kennen das wahrscheinlich teilweise auch schon; davon gehe ich einmal aus; wahrscheinlich teilweise besser als ich. – Also: Sie möchten bitte für das Protokoll jedes Mal, bevor Sie einen Beitrag machen, Ihren Namen nennen, damit wir den Beitrag dann jeweils zuordnen können.

Mit diesen Vorbemerkungen und Erläuterungen bin ich eigentlich mit meiner Passage durch. Im Moment sehe ich auch keine Unklarheiten.

Wir haben in der Einladung auf einen Zeitrahmen bis 15 Uhr hingewiesen. Dass das natürlich auch nach hinten – nicht beliebig, aber in angemessener Weise – verlängert werden kann, ist wohl selbstverständlich. – Frau Wieseler, habe ich etwas vergessen?

Wieseler: Nein. Ich glaube aber, Frau Steinhagen-Thiessen hat eine erste Frage.

Steinhagen-Thiessen: Die Namen stehen alle da. Das ist toll. Mich würde allerdings noch interessieren, wer sich hinter welchem Namen verbirgt, also ob das Angestellte des IQWiG sind oder ob das solche Menschen sind wie zum Beispiel ich.

Windeler: Es ist im Wesentlichen einfach zu sortieren, weil auf dieser Seite die Angestellten des IQWiG sitzen und auf der anderen Seite diejenigen, die Stellungnahmen abgegeben haben. – Habe ich das so richtig wiedergegeben?

Wieseler: Beziehungsweise Herr Wille, der externer Sachverständiger in diesem Projekt ist.

Windeler: Okay. – Ist das im Moment ausreichend?

Steinhagen-Thiessen: Das ist intern, und das ist extern.

Windeler: Genau.

Steinhagen-Thiessen: Gut. Ich wusste ja nicht, dass Sie die Leute so schlau hinsetzen.

Windeler: Das ist ja auch nicht selbstverständlich. – Dann würde ich jetzt in die versandte Tagesordnung eintreten und Frau Potthast bitten, den ersten Tagesordnungspunkt einzuführen und zu erläutern.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Operationalisierung des Einschlusskriteriums Hypercholesterinämie

Potthast: Dieser Aspekt oder dieser Punkt wurde in der Stellungnahme der Firma MSD angemerkt. Wir würden diesen Punkt aber gerne mit allen Stellungnehmenden hier diskutieren.

Im Abschnitt 4.1.1 des Berichtsplans ist die zu untersuchende Population beschrieben und als „Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (laut Studienangabe)“ definiert. Die Firma MSD bittet in ihrer Stellungnahme darum, den Zusatz „(laut Studienangabe)“ zu ersetzen durch „(laut Studienangabe bzw. im Sinne der CHMP-Definition)“. Sie verweisen dann auch auf das Papier des CHMP der EMA. In diesem Papier ist noch einmal klargestellt, dass es keine klare Trennlinie zwischen einer Normocholesterinämie und einer Hypercholesterinämie gibt und dass außerdem für die Therapieentscheidung nicht die Cholesterinkonzentration der allein ausschlaggebende Faktor ist, sondern auch die Risikofaktoren berücksichtigt werden müssen.

In diesem Papier ist zudem noch eine Definition für die Hypercholesterinämie angegeben. Sie machen auch den Vorschlag, diese für die Nutzenbewertung zu übernehmen. Sie lautet in der Übersetzung: Eine Hypercholesterinämie ist die Cholesterinkonzentration, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist und für die gezeigt wurde, dass eine Behandlung von Patienten mit Werten oberhalb dieser Konzentration vorteilhaft und sicher ist.

Unsere Frage lautet nun, wie diese Definition in diesem CHMP-Papier nun konkret in der Nutzenbewertung operationalisiert werden soll.

Krobot: Vielen Dank für die Frage, Frau Potthast. – Eine klärende Frage: Wir haben den Berichtsplan so verstanden, dass Sie eine Studie, deren Methodenteil den Begriff Hypercholesterinämie nicht enthält, ausschließen würden. Ist das so richtig interpretiert gewesen?

Wieseler: Das ist für diese Version so richtig interpretiert.

Krobot: Dann haben wir genau die Ergänzung vorgeschlagen, die Sie eben zitiert haben. Das CHMP – also eine Arbeitsgruppe der EMA; die EMA ist ja gerade die Behörde, die die Zulassung gewährte – sieht das etwas anders. Es sieht das eher als ein Kontinuum; abhängig davon: Hat der Patient eine KHK? Hat er einen Diabetes? Wie viele Risikofaktoren hat er? – Deswegen sind wir der Meinung, dass man die Papiere schon genau daraufhin lesen sollte, ob die Population quasi im Sinne dieses Working Papers unter hypercholesterolämisch fällt oder nicht.

Potthast: Unsere Frage lautet, wie man das konkret machen würde. Man hat also eine Studie. Welche Kriterien würde man jetzt anwenden, um zu entscheiden, ob eine primäre Hypercholesterinämie vorliegt? Also: Wie genau würde man diese Definition des CHMP nun operationalisieren?

Krobot: Da gibt es verschiedene Möglichkeiten. Eine Möglichkeit wäre, dass man sich an verschiedenen Leitlinien orientiert. Sie geben ja Zielwerte für bestimmte Hochrisikopatienten vor. Zum Beispiel soll bei KHK-Patienten das LDL-Cholesterin nicht deutlich über 100 liegen. Für diese Populationen liegt ja auch Evidenz vor, dass die Senkung des Cholesterins Nutzen stiftet und auch sicher ist, und zwar über einen sehr breiten LDL-Cholesterin-Wert; kurvilinear. Zunächst einmal wurde das in einer Meta-Analyse der CTT-Autoren – The Lancet, 2005 – gezeigt. In den nächsten Wochen soll es, wie angekündigt ist, durch die gleiche Autorengruppe erneut gezeigt werden – mit noch mehr Patienten, nämlich über 100 000 Statinpatienten. Dort kann man, soweit auf dem Europäischen Kardiologenkongress angedeutet wurde, diese Nutzenbeziehung bis in sehr tiefe LDL-Cholesterin-Werte hinein beobachten – also zum Beispiel die Grenze LDL 100 für Hochrisikopatienten oder tiefer, je nachdem, wie das Papier, das wir in den nächsten Wochen erwarten, dann aussieht.

Wille: An dem, was Sie gesagt haben – dass es kontinuierlich ist und dass das Risiko der Patienten berücksichtigt werden muss –, ist wahrscheinlich durchaus etwas dran. Die Frage ist nur: Wie sehen Sie denn Ihren Zulassungstext selber, der für das Ezetimib geschrieben ist? Was ist denn da als primäre Hypercholesterinämie verstanden?

Krobot: Dort wird eben der Begriff Hypercholesterinämie geprägt. Er kam ja durch die EMA in dieses Anwendungsgebiet hinein. Und die EMA selber hat sich dieses Arbeitspapier als eine Working Definition gegeben.

Wieseler: Ich habe zwei Nachfragen. Bei der einen geht es noch einmal – einfach zur Unterstützung der Frage von Frau Potthast – um konkrete Kriterien. Sie sagen, es gebe eine lineare Beziehung zwischen LDL und Nutzen. Ich denke, ganz unstrittig ist das nicht. Aber vielleicht ist das hier auch gar nicht der Punkt. Für eine Operationalisierung wäre es ja nach wie vor notwendig, irgendeinen Grenzwert zu nehmen. Also ist es das, was Sie vorschlagen? Welche Risikofaktoren sollen definiert werden? Sollen dementsprechende Grenzwerte zugeordnet werden – und wenn ja, welche?

Die andere Frage lautet: Was ist die Evidenzbasis dafür? So wie ich die Literatur lese, ist es ja durchaus strittig, wo jetzt genau die Grenzwerte, die angestrebten Werte für das LDL-Cholesterin oder die Werte, die als zu hoch empfunden werden, liegen. Das ist ja nicht ganz eindeutig. Da stellt sich für uns einfach die Frage, wenn Sie vorschlagen – und so verstehe ich Ihren Vorschlag –, nach Risikostruktur in Verbindung mit einem LDL-Wert über den Einschluss einer Studie zu entscheiden: Wie genau würden Sie das operationalisieren, und was ist die Evidenzbasis dafür?

Krobot: Ich kann nur noch einmal auf die Leitlinien verweisen. Sie machen ja gerade eine Leitlinien-Update-Recherche. Dabei werden Sie sicherlich auch Informationen zu Leitlinien finden, die nach Ihren eigenen Methoden quasi auf das deutsche Gesundheitssystem anwendbar sind. Das wäre sicherlich ein Ansatz.

Lang: Uns kommt es wesentlich darauf an, darauf hinzuweisen, dass es sich bei diesem Begriff um ein Kontinuum handelt und nicht um einen scharfen Cut-off-Wert. Ein ganz triviales Beispiel wäre eine Geschwindigkeitsbegrenzung auf 100 km / h. Dann ist für jeden klar: Alles über 100 km / h hat die und die Konsequenz. – In diesem Indikationsbereich kommt es aber entscheidend auf die Risikokonstellation des Patienten an. Genau das spiegelt sich in den Leitlinien wider. Auf dieser Grundlage wurden auch Entwicklungsprogramme durchgeführt, die den Empfehlungen der EMA und des CHMP folgen. Deshalb ist es eben kein scharfer Wert, ab dem man beispielsweise Hypercholesterinämie streng definieren kann, sondern immer abhängig von der untersuchten Population. Darum möchten wir auf diesen weiter gefassten Begriff der Operationalisierung im Zusammenhang mit der Recherche und der Durchführung der Nutzenbewertung verweisen.

Steinhagen-Thiessen: Ich würde ganz stark unterstreichen, dass wir uns hier auf Leitlinien berufen; denn auch diesen sind ja Daten aus Europa, Daten aus Deutschland hinterlegt. Es gibt amerikanische Leitlinien, es gibt europäische Leitlinien, und es gibt dann noch einmal die Gruppierung der deutschen Daten; das wissen Sie. Gerade auch weil es ethnologische Unterschiede usw. gibt, sollte man sich meines Erachtens mindestens auf europäische Daten berufen. Aber in der klinischen Praxis ist es eben doch sehr wichtig, dass man weiß, ob jemand noch weitere Risikofaktoren hat, die ja auch genetischen Ursprungs sind, wie zum Beispiel das Cholesterin auch. Da das nicht unbedingt immer Dinge sind, die nur durch den Lifestyle bedingt sind – nicht nur –, halte ich es für sehr wichtig, dass man sich an ein solches Cluster von Faktoren – sprich: die den Leitlinien zugrunde gelegt sind; auch datenmäßig – hält. Das ist sehr wichtig, glaube ich. Und wenn man etwas einfacheren Leuten oder Nichtmedizinern, betroffenen Patienten, das klarzumachen versucht, ist es auch immer sehr wichtig, zu wissen: Hat er noch einen Hypertonus, hat er eine positive Familienanamnese, usw., usf?

Wille: Um jetzt einmal darauf einzugehen, wie man diese Patienten aus den Studien dann identifizieren soll: Soweit ich die Literatur da überblicke, ist nicht für den einzelnen Patienten angegeben, was für ein, ich sage einmal, Zehnjahresrisiko an KHK er hat. Man hat eine Auflistung: Soundso viele Patienten haben Diabetes; soundso viele Patienten haben einen Hypertonus; der LDL-Wert liegt im Mittel soundso hoch. – Man müsste aber eigentlich patientenbezogen ein bestimmtes Risikoprofil oder eine Risikoangabe haben. Man müsste das also pro Patient haben, wenn man sie in die Studie einschließt, um eine Aussage zu solchen Studien treffen zu können. Ich meine, dass allein eine Angabe, dass zum Beispiel 25 Prozent der Patienten Diabetes, was ein Risiko darstellt, und 30 Prozent Hypertonus hatten, für die Operationalisierung schwierig ist oder nicht weiterhilft, weil man nicht genau sagen kann, wie

viele Patienten zum Beispiel ein Zehn-Jahres-Risiko von 25 Prozent haben. Ich sehe es also in Bezug auf die Operationalisierung als etwas schwierig an, das aus den Angaben der Literatur, so wie ich sie überblicke, herauszuholen.

Wieseler: Ich sehe das gleiche Problem. Deshalb würde ich erwarten, dass sich dieses Risiko in irgendeiner Art und Weise zum Beispiel in den Einschlusskriterien widerspiegelt, sodass ich dann davon ausgehen kann, dass ich eine bezüglich dieser Risikokonstellation – zum Beispiel zusammen mit einem Lipidwert – homogene Population habe. Das wäre etwas, was ich mir vorstellen könnte, wenn ich auf eine Studie schaue, um zu bewerten: Liegt hier eine Konstellation vor, in der ich diese Empfehlung der CHMP anwenden kann, oder nicht? Wenn ich in den Einschlusskriterien der Studie keinerlei Voraussetzungen habe, dass nur solche Patienten eingeschlossen wurden, wird es bei der Bewertung der Studienpopulation halt schwierig.

Lang: Ein Einschlusskriterium könnte beispielsweise sein: LDL-C größer 100 mg / dl. Wenn Sie jetzt einen Cut-off mit der ganz scharfen Definition von Hypercholesterinämie verwenden oder auch nicht verwenden, dann könnte diese Studie darunter fallen oder auch nicht. Auf die Studienpopulation bezogen kann es sich je nach Ausgangskonstellation und je nach Risikokonstellation eben um eine Hypercholesterinämie handeln. Wir möchten eigentlich auf Folgendes heraus: Wenn Sie nur eine sehr eng gefasste Definition von Hypercholesterinämie verwenden, ohne diese CHMP-Guideline zugrunde zu legen, dann kann es sein, dass Sie Studien ausschließen, obwohl die Population beispielsweise eine Hochrisikopopulation darstellt und Sie beispielsweise ein LDL-Einschlusskriterium von kleiner 100 mg / dl haben, es sich bei dieser Population aber trotzdem um Hypercholesterinämie handelt, die behandlungsbedürftig ist. Das ist letztendlich das Konstrukt, das wir mit dieser CHMP-Definition, die letztendlich auch die Grundlage für die Durchführung von klinischen Studien für Entwicklungsprogramme und die Grundlage für die arzneimittelrechtliche Zulassung von Medikamenten ist, zugrunde zu legen versuchen möchten.

Wieseler: Aber stimmen Sie mir zu, dass diese Risikokonstellation sich in den Ein- und Ausschlusskriterien widerspiegeln müsste?

Lang: Der Punkt, auf den ich hinweisen möchte, ist folgender: Es muss nicht unbedingt „Hypercholesterinämie“ in den Ein- und Ausschlusskriterien stehen. Es könnte beispielsweise „LDL kleiner 100 mg / dl“ darin stehen. Dann hängt es von den anderen Ein- und Ausschlusskriterien ab, ob Sie eine Risikopopulation haben, die dann insgesamt das Kriterium Hypercholesterinämie erfüllt. Unserer Ansicht nach würde eine sehr eng gefasste Definition… Beispielsweise könnte es sein, wenn Sie Hypercholesterinämie als Keyword, als Suchwort für eine Literaturrecherche verwenden, dass Studien aus dem Raster fallen, einfach weil das Keyword Hypercholesterinämie nicht mit dabei ist. In der Konstellation „Risikopopulation plus ein bestimmter Cholesterinausgangswert“ handelt es sich in diesem Sinne aber um eine Hypercholesterinämie nach der CHMP-Definition.

Steinhagen-Thiessen: Ich würde auch sehr gerne noch einmal den Zeitfaktor oder das Kontinuum – mit diesem Wort wurde es eben schon bezeichnet – unterstreichen; denn wir können ja Hochrisikopatienten haben, die aber noch gar kein Ereignis haben. Da braucht es einfach nur eine gewisse Zeit – fortschreitendes Alter usw. –, bis das Ereignis dann da ist. Da sagen wir dann als Kliniker, dass diese Patienten auf jeden Fall mit dem LDL unter 100 sein müssen. Das Ganze entwickelt sich also über die Zeit, auch im Laufe des Alters. Es kann ja ein Kind mit einem hohen Cholesterinwert geboren werden; wenn im Laufe des Lebens dann noch weitere schlimme Faktoren hinzukommen, ist das alles aufgrund der Zeit, die die Hypercholesterinämie schon dauert, noch viel gravierender in der Ausprägung. Der zeitliche Verlauf ist bei dieser Erkrankung immer auch mit zu gewichten, denke ich.

Wieseler: Das ist sicherlich richtig. Das ist auch bei der Behandlung einzelner Patienten zu berücksichtigen. Wir müssen hier ja Kriterien finden, die uns die Bewertung einer Studie erlauben. Wenn wir, ich sage einmal, eine Population ohne ein definiertes Risiko in eine Studie einschließen würden, dann wird ein Teil dieser Patienten dieses Risiko entwickeln und ein anderer Teil nicht. Deshalb wissen wir nicht, ob das Ergebnis, das wir in dieser Studie sehen, jetzt einen sinnvollen Effekt für Patienten mit erhöhtem Risiko beschreibt oder nicht. Das heißt: Wir müssen in den Einschlusskriterien der Studie sicherstellen, dass wir die Population, für die wir eine Aussage treffen wollen, auch tatsächlich beobachten. Deshalb habe ich eben gefragt: Wie müssen die Einschlusskriterien dieser Studie aussehen, damit wir eine homogene Patientenpopulation haben, für die wir dann auch eine Aussage zu Effekten machen wollen?

Ich denke, dass wir da übereinstimmen. Ich habe Sie so verstanden, dass auch Sie sagen, dass sich diese Kombination von Risiko und LDL-Wert in irgendeiner Art und Weise in den Einschlusskriterien der Studie widerspiegeln sollte. Es geht nicht darum, dass in den Einschlusskriterien „Hypercholesterinämie“ steht, sondern darum, dass diese Risikokonstellation, die einen behandlungsbedürftigen Wert darstellt, in den Einschlusskriterien abgebildet ist.

Lang: Ich glaube, das ist mit einer der Gründe, weshalb das CHMP auch diese Definition gewählt hat, die ich für sehr zutreffend halte und die in „with increased CVD risk and above which treatment has been shown advantageous and safe“ gipfelt. Ansonsten hätten Sie arzneimittelrechtlich vielleicht am Ende des Entwicklungsprogramms eine Zulassung, in der steht: Hypercholesterinämie mit LDL-C-Werten größer 125 mg / dl. Das macht aber keinen Sinn; denn 125 mg / dl mögen für jemanden ohne Risikofaktoren vollkommen normal und nicht behandlungsbedürftig sein, während sie in Abhängigkeit von der Risikokonstellation – Vorerkrankungen, eventuell bereits bestehenden kardiovaskulären Ereignissen – durchaus einen behandlungswürdigen Zustand darstellen. Ich denke, auf dieser Grundlage ist diese Definition entstanden. Die Grundlage ist für das Design von klinischen Studien, die letztendlich zur Zulassung führen. Meines Erachtens kommt man an der breiter gefassten Definition der Hypercholesterinämie in diesem CHMP-Sinne eigentlich nicht vorbei, wenn

man wirklich umfassend der Bedeutung der Hypercholesterinämie in den verschiedenen Patientenpopulationen gerecht werden will.

Dennoch als Einschub: Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln natürlich letztendlich die Population wider, die in einem bestimmten Studienkollektiv mit untersucht wird. Diese geben dann indirekt über Vorerkrankungen und Risikokonstellationen Anhaltspunkte dazu, in welcher Form dann auch eine Hypercholesterinämie vorliegt.

Wieseler: Ich glaube, dieser Punkt ist für uns geklärt. – Ich habe aber noch eine Nachfrage. Die Präparate haben ja explizit eine Zulassung für die primäre Hypercholesterinämie. In den Studienübersichten, die Sie uns bereits zugeschickt haben, haben wir auch gesehen, dass viele Ihrer Studien explizit Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließen. Da ist meine Frage, wie Sie das in den Studien operationalisiert haben. Wie haben Sie sichergestellt, dass das Patienten mit primärer Hypercholesterinämie sind?

Krobot: Das müsste man Studie für Studie prüfen.

Steinhagen-Thiessen: Ich will gerne darauf antworten. Ich kann das jetzt natürlich nicht für die einzelne Studie sagen; aber ich denke, ich bin relativ studienerfahren. Wenn Sie Patienten für solche diversen Studien einschließen wollen, dann haben Sie immer eine Vorlaufzeit, also die sogenannte Screeningphase. In der Screeningphase müssen Sie klar darstellen, dass die Patienten zum Beispiel keine Schilddrüsenerkrankung haben; denn eine Schilddrüsenerkrankung kann zu so etwas führen wie einer, wie wir sagen, sekundären Hypercholesterinämie – oder Hypocholesterinämie; je nachdem, wie es mit der Schilddrüse aussieht. Auch Nierenerkrankungen müssen Sie ausschließen. Es ist eigentlich das ganz normale Handwerk, das in der Screeningphase immer gemacht wird, dass diese Leute mit anderen Erkrankungen – wie nephrotisches Syndrom und Schilddrüse; das sind die Renner – ausgeschlossen werden. Ich denke, da kann man sichergehen, dass keine sekundären Hypercholesterinämien dort eingeschlossen sind.

Dann gibt es noch etwas Weiteres. Das ist aber nicht per definitionem im Lehrbuch die sekundäre Hypercholesterinämie. Natürlich hat man nicht nur eine Screeningphase, sondern man hat meistens auch eine sogenannte Run-in-Phase. In dieser Run-in-Phase werden die Patienten in der Regel ernährungstechnisch dahin gehend beraten, dass man erst einmal erfasst, was sie essen, was sie trinken usw. Dann wird das analysiert. Anschließend bekommen sie, je nach Studie, eben Schulung und Einzelberatung usw., usf. Das ist doch immer recht streng vorgeschrieben. Auch nach AHA-Kriterien – American Heart Association – gibt es Phase 1, 2 und 3 bei der Beratung, wie viel Cholesterin man mit der Nahrung täglich zu sich nehmen sollte usw. Denn wir wissen alle: Wenn wir das Cholesterin, das wir in unserem Körper haben, gleich 100 Prozent setzen, sind davon 30 Prozent extrinsisch und 70 Prozent sind das, was wir synthetisieren. Wir können also durch Ernährungsänderung, durch Lifestyleänderung usw. an diesen 30 Prozent etwas drehen. Jeder Patient, der in eine solche Studie kommt, muss natürlich zeigen, wie er sich ernährt usw.

Erst gibt es also ein Screening – Stichwort: sekundäre Hypercholesterinämie – und dann ein Run-in. Das ist Standard.

Lang: Letztendlich müssen Sie durch die Ein- und Ausschlusskriterien in den Protokollen sicherstellen, dass keine sekundäre Hypercholesterinämie vorliegt – gefolgt von anderen Erkrankungen: Schilddrüsenunterfunktion, Diabetes mellitus etc. Das kann ich Ihnen aber jetzt generalissima nicht für alle Studien und Protokolle im Einzelnen darstellen, sondern da muss man sich Protokoll für Protokoll die Ein- und Ausschlusskriterien anschauen. Aber letztendlich ist das der Mechanismus. Wenn Sie sekundäre über Ein- und Ausschlusskriterien eliminieren, bleiben primäre übrig.

Wille: Ich habe nur noch eine kurze Nachfrage. Wie ist es beim Diabetes mellitus? Ist es da schwieriger?

Steinhagen-Thiessen: Beim Diabetes mellitus ist es anders. Wir reden hier ja nicht von Hypertriglyzeridämie.

Wille: Klar.

Steinhagen-Thiessen: Wir haben ja sehr viele Menschen in unserer Bevölkerung, die rein genetisch eine Hypercholesterinämie haben. Das ist eine superhäufige Erkrankung. Superhäufig ist auch der Typ-2-Diabetes. Wenn der Typ-2-Diabetes mit der isolierten Hypercholesterinämie zusammenkommt, dann sind das quasi zwei Krankheiten. Aufgrund des diabetischen Stoffwechsels ist es aber – gerade beim Typ 2 – der Fall, dass diese Patienten phänomenologisch eine kombinierte Hyperlipoproteinämie haben; sprich: erhöhte Triglyzeride. Diese erhöhten Triglyzeride bereiten uns ja beim Diabetiker den ganz großen Kummer, weil sie sehr viel Apolipoprotein B enthalten und weil sie aus den Large Particles die Small Particles machen, wodurch das alles atherogener wird. – Ich kann das auch noch zeigen, wenn wir einen Flipchart haben.

Wieseler: Das brauchen wir nicht.

Steinhagen-Thiessen: Gut; das ist auch das Wesentliche. Die Hypertriglyzeridämie beinhaltet das Apo B. Dieses Apo B macht das LDL-Cholesterin sozusagen qualitativ schlechter, atherogener. Das ist der Mechanismus beim Diabetiker. Das muss man wissen.

Wille: Darf ich noch eine kurze Nachfrage stellen? Ganz banal gesprochen: Bei einer gemischten Hyperlipidämie bei Diabetes gibt es dann aber doch auch Patienten mit Diabetes, die einen hohen Cholesterinwert haben.

Steinhagen-Thiessen: Ja.

Wille: Würden Sie die dann als primär oder als sekundär einstufen?

Steinhagen-Thiessen: Ich würde sie in der Regel alle als primär einstufen, weil das so eine häufige Kombination ist. Hinzu kommt: Wenn wir diese Patienten mit einschließen, müssen sie ja auch in der Run-in-Phase die ganzen Phasen durchmachen, genau wie die anderen Patienten. Aber man muss ganz klar sagen: Das Lipidprofil wird durch den diabetischen Stoffwechsel massiv verschlechtert. Da beißt die Maus keinen Faden ab.

Wieseler: Noch eine Nachfrage: Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass Sie sagen: Sie stellen im Grunde genommen die primäre Hypercholesterinämie sicher, indem Sie die sekundären ausschließen. – Wenn ich auf die ENHANCE-Studie schaue, stelle ich fest, dass Sie da durchaus ein Einschlusskriterium haben, das einen genetischen Test oder eine primäre Hypercholesterinämie gemäß WHO-Kriterien verlangt. Das ist ja auch eine Kaskade an diagnostischen Kriterien. Dann nehme ich also mit, dass das in den Studien durchaus unterschiedlich sein kann. Wir würden uns dann im Detail ansehen, wie die primäre Hypercholesterinämie in den Studien sichergestellt ist.

Würden Sie einen qualitativen Unterschied sehen zwischen einer Population, die von der einen Seite positiv definiert wird, und einer Population, die von der anderen Seite negativ definiert wird, indem einfach die sekundäre Hypercholesterinämie ausgeschlossen wird? Sind das andere Patienten?

Lang: Ich denke, da muss man sich dann jedes Protokoll anschauen. Es ist, glaube ich, sehr schwierig, das generisch zu beantworten.

Steinhagen-Thiessen: Ich würde gerne noch etwas dazu sagen. Sie haben ja die genetischen Tests angesprochen. Wie Sie wissen, können wir heute schon GVOs, Snips usw., usf. machen. Jetzt gibt es, von einer Firma – die sitzt sogar in Köln, mit dem Namen Trommsdorff, wenn ich das noch richtig im Kopf habe – einen neuen Chip, auf dem etwas mehr als 300 Mutationen sind. Ich glaube, er ist noch nicht im Handel; ich habe das gerade gelesen. Sie müssen aber wissen, dass es noch mehr Mutationen gibt. Die decken schon ziemlich viel ab; aber trotzdem kann jemand noch eine Mutation und eine genetische Erkrankung haben, die nicht auf dem Chip ist. Das muss man im Hinterkopf behalten.

Als Kliniker sage ich auch noch einmal: Die Klassiker sind das nephrotische Syndrom und der Schilddrüsenpatient, der wirklich aus solchen Gründen einen anderen Stoffwechsel hat. Die sind bei den Studien ausgeschlossen. Es ist ja Pflicht, dass Sie das vorher messen. Sonst kriegen Sie die gar nicht dafür rekrutiert.

Wieseler: Ich denke, damit sind unsere Fragen zu diesem Komplex beantwortet.

Windeler: Dann können wir den TOP 1 abschließen und zum TOP 2 kommen.

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Methodik zum Vergleich mit anderen HTA-Berichten

Potthast: Die Firma MSD bittet darum, den Berichtsplan um einen Abschnitt zu erweitern. In diesem Abschnitt soll eine Methodik beschrieben werden, wie gegebenenfalls bestehende Unterschiede zwischen dem IQWiG-Bericht und den Berichten anderer HTA-Institutionen methodisch aufgelöst werden sollen. Unsere Frage bzw. unsere Bitte ist, ob Sie diesen Vorschlag etwas konkreter spezifizieren können. Wir wüssten also gerne: Welche Methodik soll dort angewandt werden?

Scheuringer: Wir haben da an so etwas gedacht, wie es bereits beim Antihypertensiva-Verfahren gemacht worden ist. Dort wird ja im Abschlussbericht diskutiert, warum es zu Diskrepanzen im Fazit IQWiG zu NICE und anderen – kanadische HTA-Agentur, Cochrane Review – kommt, also wieso das so ist. Wir haben uns vorgestellt, das hier entsprechend zu ergänzen, weil es einfach Transparenz in dem Ganzen schafft. Es trägt zum besseren Verständnis des Berichts bei, wenn man darstellt, warum es zu Abweichungen kommt. Im Antihypertensiva-Verfahren ist das auch sehr schön gemacht worden.

Skipka: Die Frage zielt auf ein bisschen etwas anderes. Dass wir uns im Rahmen unserer Berichte, vornehmlich in der Diskussion, auch die Ergebnisse anderer HTA-Berichte ansehen und darüber diskutieren, das passiert häufig – unter anderem auch in dem von Ihnen angesprochenen Bericht zu den Antihypertensiva. Bei der Frage hier geht es ja um Ihre Bitte, dass wir im Berichtsplan beschreiben sollen, wie man das Ganze methodisch angehen kann. Das haben wir bis jetzt nie gemacht.

Scheuringer: Eine methodische Auflösung werden wir jetzt… Es ist wahrscheinlich ein Missverständnis. Wir meinen damit, dass man diskutiert bzw. auflöst, warum diese Unterschiede bestehen. Darum geht es. Da liegt ein Missverständnis vor, denke ich. – Das wäre spannend, oder?

Windeler: Geklärt?

Potthast: Geklärt.

Windeler: Dann sind wir mit dem TOP 2 auch fertig und kommen zum nächsten Punkt.

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Klärung eines Kommentars zum Hintergrund

Potthast: Im Hintergrund haben wir folgenden Satz geschrieben: „Es gibt Studien, in denen LDL-Cholesterin senkende Medikamente das Risiko für koronare Herzerkrankungen (Morbidität und Mortalität) vermindert haben.“ Dazu merkt die Firma MSD an, dass eine Eingrenzung auf Morbidität und Mortalität – wobei das „und“ hervorgehoben ist – nicht durch § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V und / oder durch die Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG gedeckt wäre. Uns ist unklar, was mit dieser Anmerkung gemeint ist, bzw. wir fragen uns, ob wir es richtig verstehen, dass Sie in dem Berichtsplan eine Eingrenzung auf die Zielgrößen Morbidität und Mortalität sehen. Wenn dies so ist, würden wir Sie gerne bitten, darzulegen, inwiefern Sie den Berichtsplan so verstehen.

Krobot: Wir haben die von Ihnen zitierte Passage so verstanden, dass Sie für lipidsenkende Medikamente quasi einfordern, dass sie sowohl die Morbidität verbessern als auch die Mortalität; das in der Kombination sei dann ein Nutzen. Wir wären zufrieden, wenn Sie das im Sinne von „Morbidität und / oder Mortalität“ revidieren könnten, also die Kriterien verwenden würden, die Sie ohnehin im Methodenpapier verwenden: Lebensqualität, Morbidität, Mortalität.

Wieseler: Der zitierte Satz ist ja im Hintergrund. Da beschreiben wir einfach das Erkrankungsbild, die verfügbaren Therapien und was wir darüber wissen. Im Hintergrund legen wir ja keine Methodik für unsere Bewertung fest. Die Kriterien, nach denen wir Nutzen bewerten, sind in den entsprechenden Methodenkapiteln des Berichtsplans aufgeführt. Dort haben wir wie immer alle Kriterien des Sozialgesetzbuchs – nämlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität – aufgeführt, sodass wir hier diese einzelnen Parameter auch alle einzeln bewerten werden, wie wir das bisher auch gemacht haben. Da würde ich Sie einfach bitten, den Methodenteil anzuschauen und nicht auf den Hintergrund zu sehen. Es findet hier also das gesamte Spektrum der Bewertung statt wie in allen Projekten.

Krobot: Okay.

Windeler: Ich habe den Eindruck, dass damit auch dieser Punkt geklärt ist. – Dann sind wir mit den Tagesordnungspunkten 1 bis 3, also mit den konkreten Fragen, durch.

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Gibt es von Ihrer Seite dazu noch ergänzende Beiträge?

Lang: Ich möchte gerne die Gelegenheit nutzen, noch einmal darauf hinzuweisen – wie auch in der Zusammenfassung und im Übrigen auch ausführlicher in unserer Stellungnahme dargestellt –, dass wir es für angemessen halten, dass das Fazit des IQWiG aufgrund der weit fortgeschrittenen IMPROVE-IT-Studie ausdrücklich als vorläufig gekennzeichnet wird oder ausgesetzt wird. IMPROVE-IT ist die größte Studie, die letztendlich den Nutzen für Ezetimib darlegen kann. Am Ende dieser Studie werden 80 000 Patientenjahre akkumuliert sein. 50 Prozent der 5250 Endpunkte wurden im März dieses Jahres erreicht. Die erste verblindete Interimanalyse wurde im März durchgeführt und das Data Safety Monitoring Board hat die Empfehlung gegeben, dass die Studie wie geplant fortgesetzt werden soll. Wir sind der Ansicht, dass IMPROVE-IT den entscheidenden Nutzenbeleg in der Bewertung darstellen wird, weshalb wir sowohl in der Stellungnahme als auch in der Zusammenfassung darauf hinweisen, dass wir es für angemessen halten, dass das Fazit ausdrücklich als vorläufig gekennzeichnet wird.

Wieseler: Nun ist ja jedes Fazit, das wir ziehen, insofern vorläufig, als dass immer dann, wenn neue Evidenz auftaucht, im Grunde genommen eine neue Bewertung möglich ist. Neue Evidenz kann immer auch das Fazit ändern. Insofern haben wir hier keine andere Situation als in jeder anderen Bewertung. Es ist richtig, dass diese Studie sicherlich wichtige und interessante Ergebnisse liefern wird. Sie haben ja auch die Möglichkeit, wenn diese Studie abgeschlossen ist, eine neue Bewertung anzuregen. Insofern sehe ich jetzt hier in diesem Projekt keinen Unterschied zu jeder anderen Bewertung, die auch immer unter dem Vorbehalt steht, dass neue Evidenz das Ergebnis potenziell verändern könnte.

Lang: Noch einmal in diesem Kontext: Es geht uns vor allen Dingen darum, dass die Größe und die Bedeutung der Studie sowie der weit fortgeschrittene derzeitige Studienstatus eben ein besonderes Element darstellen.

Wille: Ich muss jetzt ein bisschen ketzerisch nachfragen. Ich kann das im Grunde gar nicht verstehen. Es geht doch um Nutzenbewertung. Sie können doch nicht sagen: Wir haben zwar eine Studie; wir wissen noch nicht, was herauskommt; aber solange setzen wir die aus. – Würden Sie solange auch den Vertrieb des Mittels aussetzen? Es ist vielleicht ein bisschen ketzerisch. Aber das ist ein Argument, das ich eigentlich gar nicht verstehen kann.

Lang: Der Punkt, den ich hier darstellen wollte und unterstreichen wollte, ist einfach die Größe und die Bedeutung der Studie, die letztendlich den Nutzen belegt. Sie ist die entscheidende Studie oder Schlüsselstudie, um den Nutzenbeleg darzulegen.

Wille: Aber Sie wissen ja nicht, was herauskommt. Es kann ja auch kein Nutzen herauskommen. Das wissen wir dann in drei oder vier oder fünf Jahren. Ich weiß nicht genau,

wann die Studie dann publiziert wird. Wann sie beendet wird, ist absehbar; in drei Jahren, glaube ich. Aber wer weiß, was herauskommt und wie lange es dann bis zur Publikation dauert? Dieses Vorgehen ist aus meiner Sicht – ich kann es nur persönlich sagen – nicht akzeptabel.

Lang: Die Studienergebnisse werden nach der letzten Hochrechnung – das ist auch veröffentlicht – Mitte 2013, im Juni 2013, erwartet; basierend auf den jetzigen Ereignisraten und auf der jetzigen Geschwindigkeit, mit der Endpunkte akkumuliert sind.

Wieseler: Ich denke aber, auch bis dahin möchten Ärzte, die Patienten mit Ezetimib behandeln wollen, eine Einschätzung des Nutzens zu diesem Zeitpunkt kennen und gegebenenfalls der G-BA eine Regulation vornehmen. Insofern halte ich es nach wie vor für sinnvoll, auch jetzt eine Nutzenbewertung zu machen, weil das Präparat jetzt eingesetzt wird. Ich weise auch noch einmal darauf hin, dass das im Grunde genommen keine andere Situation ist als in jeder anderen Bewertung auch, wo auch immer Studien laufen, auch große Studien, und wo die Möglichkeit besteht, wenn neue Evidenz vorliegt, eben auch eine Neubewertung vorzunehmen.

Windeler: Das war der eine Punkt im Zusammenhang mit „Verschiedenes“. Gibt es weitere Punkte?

Steinhagen-Thiessen: Ich hatte ja an drei Stellen Bemerkungen zu der Literatur gemacht. Ich wollte mich nur vergewissern, ob Sie das so akzeptieren oder nicht oder ob wir darüber noch reden wollen.

Wieseler: Wir haben keine Fragen zu Ihrer Stellungnahme an diesen Punkten. Wir werden uns das anschauen und das so bewerten.

Steinhagen-Thiessen: Ich kann es dann natürlich auch gerne begründen.

Wieseler: Ich glaube, wir haben keine Fragen dazu und haben das verstanden.

Steinhagen-Thiessen: Das ist ja toll. – Gut.

Krobot: Ich wollte abschließend noch einmal darauf hinweisen, dass es eine Zweitveröffentlichung der CTT-Autoren geben wird. Sie ist vor wenigen Wochen in Stockholm angekündigt worden und ist in den nächsten Tagen zu erwarten. Wir möchten freundlich darum bitten, dass Sie diese Publikation prüfen und, wenn möglich, auch in Ihren Berichtsplan aufnehmen.

Windeler: Wenn sie jetzt publiziert wird, stelle ich mir vor, dass sie ja über unsere dann erfolgende Recherche auch gefunden wird und dann natürlich auch entsprechend in die Bewertungen einfließt.

Steinhagen-Thiessen: Darf ich noch einmal auf IMPROVE-IT zurückkommen? Wenngleich ich Ihre klare Stellungnahme auch gut verstehen kann, würde ich gerne einmal meine Sicht als diejenige, die jeden Tag mit Patienten zu tun hat und auch Patienten überzeugen muss, darlegen. Wie Sie gesagt haben, will der Patient gerne wissen, ob das, was er einnimmt, etwas nützt. Das habe ich ja jeden Tag. Ich muss den Leuten sagen, dass sie ein Medikament nehmen müssen, obwohl ihnen nichts wehtut. Jemanden, der Zahnschmerzen hat, brauchst du nicht zu überzeugen. Aber über viele Jahre etwas einzunehmen, obwohl nichts wehtut, ist schon etwas anderes.

Ich denke erst einmal, in der wissenschaftlichen Community ist unstrittig, dass eine LDL-Senkung mit der Senkung des koronaren Risikos einhergeht. Seit der LRC-Studie – ich glaube, sie ist ungefähr 25 Jahre her; ich weiß es nicht mehr ganz genau – ist das bekannt. Eine Senkung des LDL um 1 mg / dl senkt das KHK-Risiko um 2 Prozent. Diese Rechnungen sind auch für andere Studien in allen folgenden Jahren gemacht worden. – Das ist das eine.

Das andere ist, dass leider durch das nicht ganz so gute Studiendesign bei zwei anderen Studien hier der Beweis nicht erbracht werden konnte. Das wissen Sie ja auch. Ich bin als Klinikerin sehr froh, dass es jetzt diese Studie gibt und dass sie unterwegs ist. Sie lässt sich sicher nicht in der Zeit komprimieren. Ich bin auch froh, dass es mindestens ein Zwischenergebnis gibt, dass man die Studie weitermacht und dass weiter rekrutiert wird. Ich denke nur, dass es dann, wenn es ein negatives Ergebnis seitens der hier anzustrebenden Untersuchungen usw. gibt, sicher auch ein Bias für diese Studie geben wird; dann werden Leute wieder herausgehen usw., usf. Ich denke, dass die Situation für uns Ärzte dann in der Summe möglicherweise noch komplizierter wird. Daher würde ich sehr dafür plädieren, dass man das abwartet; denn damit hat man dann wirklich eine sehr gute Grundlage.

Als Klinikerin möchte ich dazu gerne auch noch Folgendes sagen: Wir haben in den letzten zehn, 15 Jahren große Studien gehabt, wo man mit Statinen rauf- und runterging. Das wissen Sie alles. Jetzt sind die Studientypen – das ist auch hier so – aber doch etwas andere. Sie beschäftigen sich vorwiegend damit, dass wir ein Restrisiko haben. Wir stellen ja immer wieder fest: Wir senken die Mortalität, wir senken die Morbidität; trotzdem gibt es noch Leute, die ihren zweiten Herzinfarkt kriegen usw., usf. – das sogenannte Restrisiko. Hier hat man es mit einer Population von Leuten zu tun – deshalb bin ich als diejenige, die es jeden Tag mit vielen solchen Leuten zu tun hat, so sehr daran interessiert, dass das geprüft wird –, die sehr krank sind, die aber auch schon behandelt sind, die jetzt noch eine zweite Substanz obendrauf kriegen und die eigentlich schon sehr niedriges LDL haben. Verstehen Sie? Ich mache dann immer eine Gauß'sche Kurve und sage: Das in der Mitte haben wir erst einmal alles abgefrühstückt; aber mit dem rechts und links davon, dem Restrisiko, das sich aus verschiedenen anderen Faktoren zusammensetzt, haben wir es hier zu tun.

Insofern wäre es meines Erachtens sehr gut, wenn man dieses Ergebnis abwartet, weil das dann auch eine sehr wichtige Entscheidung für uns in der Praxis ist.

Wille: Ich habe gar nichts gegen die Studie. Ich finde es auch gut und wichtig, dass sie irgendwann fertig wird und dann zur Erkenntnis beiträgt.

Ich wollte nur kurz noch etwas zu der These sagen, dass eine LDL-Senkung gleich einer Mortalitäts- oder KHK-Ereignisse-Senkung sei. Ich glaube, das kann man so nicht sagen. Es gibt einfach einige Mittel – wie das Clofibrat; wie das Torcetrapib, ein aktuelles Beispiel –, bei denen das eben genau nicht hingehauen hat. Ich erinnere gerade an die ILLUMINATE-Studie mit dem Torcetrapib: 20 Prozent LDL-Senkung – und die Mortalität stieg an; die kardiovaskulären Ereignisse stiegen ebenfalls an. Daher meine ich, dass man einen substanzgruppenüberschreitenden Schluss hier keinesfalls ziehen darf.

Skipka: Als Biometriker werde ich immer hellhörig, wenn ich den Begriff Bias höre. Diesen Begriff haben Sie eben verwendet, Frau Steinhagen-Thiessen.

Steinhagen-Thiessen: Ja, das habe ich mir erlaubt.

Skipka: Das ist Ihnen auch gestattet. Ich möchte nur einmal nachfragen, ob ich Sie richtig verstanden habe. Sie sagten, dass durch unsere Ergebnisse möglicherweise das Ergebnis dieser Studie, zu der die Rekrutierung noch läuft, verzerrt sein könnte. Wenn ich das auch richtig verstanden habe, gibt es schon Zwischenergebnisse zu dieser noch laufenden Studie.

Steinhagen-Thiessen: Ja, das ist genau dasselbe.

Skipka: Okay; das wollte ich nur noch nachfragen.

Steinhagen-Thiessen: Ich verstehe zwar nicht so viel von Biometrie; aber das verstehe ich natürlich schon. Das betrifft auch die Power. Wenn Sie dauernd neu analysieren, macht das ja auch etwas damit.

Lang: Nur zwei Punkte: Die Studie ist mit 18 000 Patienten ausrekrutiert; das ist im Sommer dieses Jahres passiert. Es liegen auch keine Zwischenergebnisse vor, sondern das, was das Data Safety Monitoring Board in seiner Charter hat, sind verblindete Zwischenanalysen. Die erste ist planmäßig nach Erreichung von 50 Prozent der 5250 Endpunkte im März dieses Jahres durchgeführt worden. Daraufhin wurde die Empfehlung gegeben, die Studie unverändert fortzusetzen. Eine zweite, wieder verblindete Interimanalyse wird bei Erreichung von 75 Prozent der Endpunkte durchgeführt. – Dies einfach nur, um das im Rahmen der Diskussion hier eindeutig zu klären.

Steinhagen-Thiessen: Herr Wille, ich würde sehr gerne noch einmal kurz auf das Beispiel Torcetrapib zurückkommen. In der Tat ist es natürlich so gewesen, dass das etwas am Lipidstoffwechsel gemacht hat. Aber das schlechte Outcome und die Ereignisse und warum man das abgebrochen hat – das sind ja sozusagen die Metaboliten gewesen, die etwas mit dem Blutdruck gemacht haben. Und das habe ich ja auch geschrieben – weil das hier schon in dem

Berichtsplan stand, auf Seite 2, glaube ich – dass das in diesem Kontext für mein Verständnis falsch zitiert ist. Ich denke, das darf man so nicht sehen.

Wille: Es ist einfach erst einmal Fakt, dass bei Einsatz dieses Mittels das herausgekommen ist. Dass jetzt natürlich andere Mechanismen diskutiert werden müssen, die das erklären, ist auch klar. Wahrscheinlich ist es auch so, wie Sie es darstellen. Das hat man vorher aber eben auch nicht erwartet bzw. nicht damit gerechnet. Kann man sich so sicher sein, dass beim Ezetimib nicht Ähnliches auftritt?

Steinhagen-Thiessen: Für mein Verständnis ist für diese Studie mit dem Torcetrapib – ich kann Ihnen auch gerne die Literatur dazu schicken – inzwischen eindeutig bewiesen, dass das ganz andere Mechanismen waren – mit dem hohen Blutdruck. Deshalb habe ich ja extra noch einmal geschrieben, dass man das in diesem Kontext nicht zitieren darf.

Wille: Auch bei dem Clofibrat waren es sicherlich andere Mechanismen, die dazu geführt haben.

Steinhagen-Thiessen: Genau.

Wille: Aber das wissen wir doch alles vorher nicht, bevor wir solche Studien dann tatsächlich auch abgeschlossen haben. Jetzt im Nachhinein kann man das leicht sagen. Aber wir brauchen doch genau solche Studien, um das sagen zu können. Und ein gutes Beispiel ist doch genau diese Torcetrapib-Studie.

Steinhagen-Thiessen: Aber die Kausalität ist doch nicht richtig.

Wille: Die Kausalität ist einfach erst einmal: Exposition mit einem Mittel, und was kommt heraus? – Das ist eben herausgekommen. Was dahintersteht, die Pathogenese, das ist vielleicht eine andere Sache – ob das richtig ist, was man vorher gedacht hatte, oder nicht.

Wieseler: Ich denke, den ersten Teil meiner Frage hat Herr Wille schon erläutert. – Ich möchte die Gelegenheit nutzen, dass Sie hier am Tisch sitzen, und Sie vielleicht um eine Einschätzung zu den Ergebnissen einer kleineren Studie bitten, die in die Pathophysiologie geht und bei der gezeigt wurde, dass eine Behandlung mit Ezetimib zwar das LDL absenkt, aber die kleineren LDL-Partikel ansteigen lässt. Ich weiß nicht, ob Sie schon eine Meinung dazu äußern können, wie Sie dieses Ergebnis einschätzen.

Lang: Es gibt andere Studien, die zu anderen Ergebnissen gekommen sind, beispielsweise Ose et. al. Und letztendlich wird der entscheidende Nutzenbeleg durch die laufende IMPROVE-IT-Studie gegeben werden und wird sich nicht definieren durch mechanistische Überlegungen, sondern durch den klinischen Benefit.

Windeler: Gut. – Gibt es noch weitere Aspekte oder weitere Wortmeldungen im Rahmen des Punktes „Verschiedenes“? – Das sehe ich jetzt nicht. Dann bedanke ich mich sehr herzlich,

dass Sie zu dieser wissenschaftlichen Erörterung gekommen sind und die Unklarheiten mit uns diskutiert haben. Ich sehe, dass alle diese Punkte ausreichend besprochen worden sind, und bedanke mich noch einmal für Ihre Stellungnahmen.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A 2 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 2

A 2.1 MSD Sharp & Dohme GmbH und Essex Pharma GmbH ..... A 2

A 2.2 Stoffwechsel-Centrum der Charité Berlin ..... A 16

A 3 Stellungnahmen von Privatpersonen ..... A 20

A 3.1 Parhofer, Klaus G., Prof. Dr. ..... A 20

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 MSD Sharp & Dohme GmbH und Essex Pharma GmbH

Autoren:
Krobot, Karl J., Dr.
Lang, Thomas, Dr.
Scheuringer, Monika, Dr.

Berichtsplan A10-02: „Ezetimib bei Hypercholesterinämie"
Stellungnahme der Firmen MSD Sharp & Dohme GmbH
und Essex Pharma GmbH

Abkürzungen

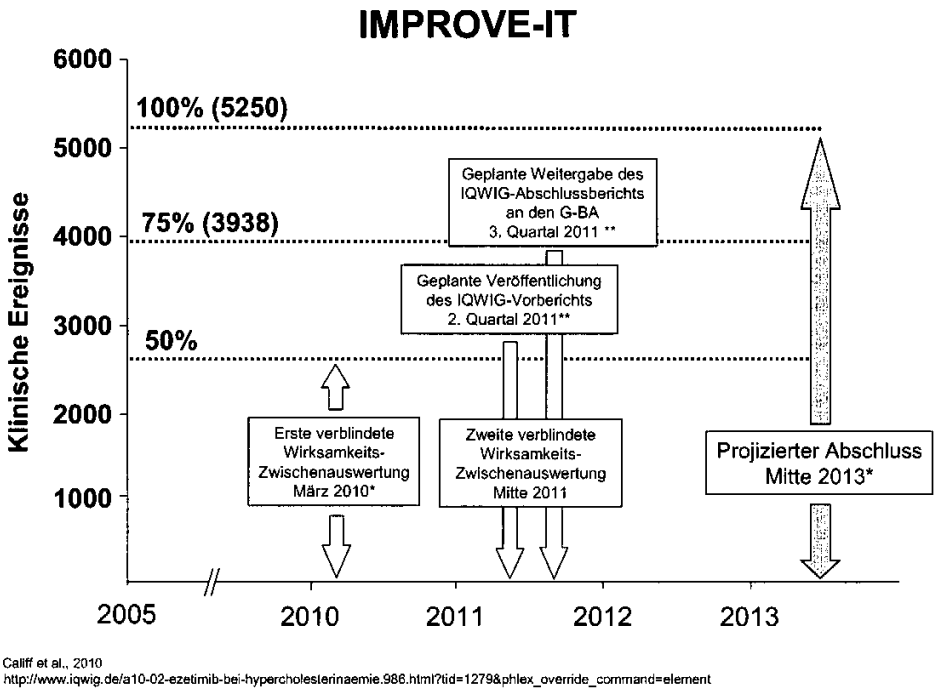
IMPROVE-IT	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SHARP	Study of Heart and Renal Protection

Zusammenfassung

Zusammenfassend halten wir es für angemessen, den Auftrag an das IQWIG bzw. das Fazit des IQWIG auf der Grundlage der weit fortgeschrittenen IMPROVE-IT Studie auszusetzen bzw. ausdrücklich als vorläufig zu kennzeichnen. Wir bitten ferner um eine balancierte Darstellung und Referenzierung des Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen einer Senkung des LDL-Cholesterins bei kardiovaskulären Risikopatienten und um eine CHMP-gemäße Operationalisierung des Begriffs "Hypercholesterinämie". Auch empfehlen wir, ein Kapitel "Vergleich des IQWiG-Berichts mit anderen HTA-Berichten" einzufügen. Im weiteren verweisen wir auf die spezifischen rechtlichen Rahmenbedingungen dieses Verfahrens - insbesondere unter Berücksichtigung des Referentenentwurfs des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG). Schließlich ist nach unserer Rechtsauffassung eine Unterschreitung der 4-wöchigen Mindestfrist für Stellungnahmen durch die verspätete Versendung des IQWIG-Infodienstes zu berücksichtigen.

1. Berücksichtigung der IMPROVE-IT Studie

Unter Punkt 2 des Stellungnahmeformulars *"Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen, insbesondere bislang unpublizierte Daten, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogenen Eignung und Validität"* verweisen wir auf die endpunktgetriebene IMPROVE-IT Studie mit über 80.000 Patientenjahren, deren Status und deren projizierten Abschluss (Abb. 1).



* Califf et al., 2010
** http://www.iqwig.de/a10-02-ezetimib-bei-hypercholesterinaemie.986.html?tid=1279&phlex_override_command=element

Abb. 1: Status und projizierter Abschluss der IMPROVE-IT Studie

Kenndaten der IMPROVE-IT Studie

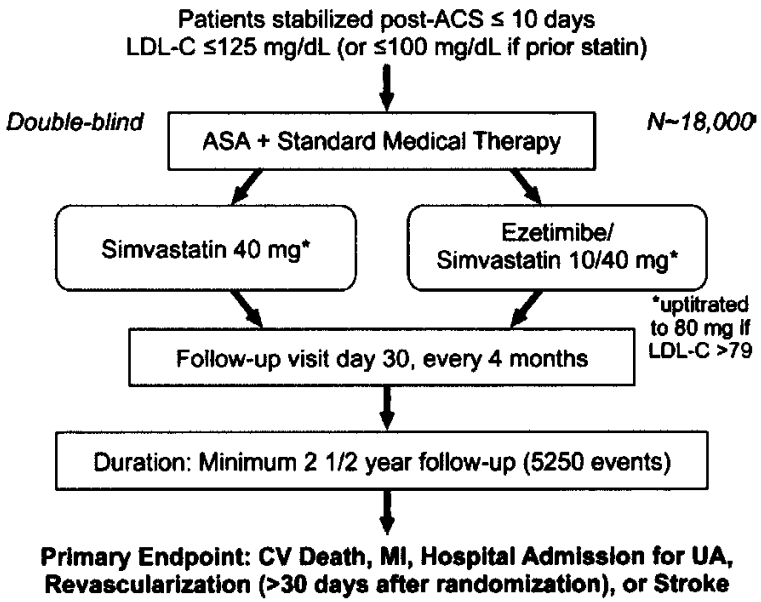
Untersucht wird der Nutzen von Simvastatin 40 mg/Ezetimib 10 mg vs. Simvastatin 40 mg alleine auf kardiovaskuläre Ergebnisse bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit Zustand nach Stabilisierung nach akutem Koronarsyndrom. Als Einschlusskriterium war ein LDL-Cholesterin $\leq$100 mg/dL (im Falle einer lipidsenkenden Vorbehandlung) bzw. $\leq$125 mg/dL (ohne lipidsenkende Vorbehandlung) vorgegeben. Hiezu zitieren wir in deutscher Übersetzung aus Califf et al.[1], Seite 705: *"Aufgrund des etablierten Nutzens von Statinen bei Personen mit erhöhten LDL-Cholesterinspiegeln gemäß den aktuellen Leitlinien war eine plazebo-kontrollierte Studie über das gesamte Spektrum von LDL-Cholesterinwerten hinweg ethisch unangemessen. Stattdessen fokussiert IMPROVE-IT auf Patienten mit relativ niedrigen LDL-Cholesterinwerten zum Zeitpunkt eines akuten Koronarsyndroms, welche unter einer Behandlung mit Simvastatin 40 mg plus Plazebo aller Voraussicht nach die 2004-er NCEP ATP III LDL-Cholesterin-Zielwerte erreichen".*

Daten und Durchführung der IMPROVE-IT Studie liegen im not-for-profit Sektor (Duke Clinical Research Institute (DCRI) und Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)). Die Studiendetails sind gut publiziert[1, 2]. Exemplarisch kopieren wir den Abstract sowie das Studiendesign aus Cannon et al., 2010, ein[2].

Background Reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) improves clinical outcomes in patients with chronic coronary artery disease and acute coronary syndromes (ACSs). The combination of ezetimibe/simvastatin produces greater reductions in LDL-C compared to simvastatin monotherapy. The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) is a multicenter, randomized, double-blind, active-control trial designed to test the hypothesis that the addition of ezetimibe to statin therapy, using ezetimibe/simvastatin, will translate into increased clinical benefit on cardiovascular outcomes relative to simvastatin monotherapy in patients with ACS.

Study Design The study will recruit up to 18,000 moderate- to high-risk patients stabilized after ACS. Patients are randomized in a 1:1 ratio to once-daily doses of either ezetimibe/simvastatin 10/40 mg or simvastatin monotherapy 40 mg. Follow-up visits are at 1 and 4 months, and every 4 months thereafter. If consecutive measures of LDL-C are >79 mg/dL at follow-up visits, the simvastatin dose will be increased to 80 mg in a double-blind manner. The primary end point is the first occurrence of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, rehospitalization for unstable angina, coronary revascularization (occurring at least 30 days after randomization), or stroke. Patients will be followed for a minimum of 2.5 years and until at least 5,250 patients experience a primary end point.

Summary IMPROVE-IT will determine whether the addition of ezetimibe to statin therapy, using ezetimibe/simvastatin, improves cardiovascular outcomes compared with simvastatin monotherapy in patients after ACS. In addition, the difference in achieved LDL-C levels between the groups will provide data on whether the target for LDL-C lowering should be reduced further. (Am Heart J 2008;156:826-32.)



IMPROVE-IT study design.

Warum ist die IMPROVE-IT Studie für die Nutzenbewertung von Ezetimib in Deutschland relevant und valide:

1. Relevanter medizinischer Bedarf: In die Studie eingeschlossen sind kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit Zustand nach Stabilisierung nach akutem Koronarsyndrom. Auch unter Simvastatin 40 mg wurde für diese Patienten ein hohes Ereignisrisiko von 23,5% über 2 Jahre prognostiziert[2].
2. Zuteilungsverdeckte, verblindete Randomisierung
3. Relevante generische Vergleichstherapie: Simvastatin 40 mg (Simvastatin 80 mg, falls LDL-Cholesterin > 79 mg/dl).
4. Patientenrelevante Endpunkte: Primärer kombinierter Endpunkt: Kardiovaskulär bedingter Tod, nicht letaler Myokardinfarkt, Hospitalisierung auf Grund einer instabilen Angina pectoris, Revaskularisation nach mehr als 30 Tagen sowie nicht letaler Schlaganfall.

Warum halten wir es für angemessen, den Auftrag an das IQWIG bzw. das Fazit des IQWIG auszusetzen bzw. als vorläufig zu kennzeichnen:

1. Die IMPROVE-IT Studie ist endpunktgetrieben und endet nach 5.250 kardiovaskulären Ereignissen und mindestens 2,5 Jahren Nachbeobachtung pro Patient[1].
2. Die Zahl der Zentren (aktiv: 1158) sowie Patienten (18.000) wurde erheblich erhöht, um mit 90% Trennschärfe (power) schnellstmöglich Ergebnissicherheit (p=0.0438) zu erzielen.
3. Am 5. März 2010 erfolgte protokollgemäß die erste formale Wirksamkeits-Zwischenauswertung; empfohlen wurde, die Studie unverändert fortzuführen[1].
4. Zeitnah zur geplanten Veröffentlichung des IQWIG-Vorberichtes im 2. Quartal 2011 wird die zweite formale Wirksamkeits-Zwischenauswertung mit 75% der Endpunktereignisse erwartet.
5. Zum Zeitpunkt der geplanten Veröffentlichung des IQWIG-Vorberichtes werden demnach voraussichtlich nahezu 4000 der erforderlichen 5250 kardiovaskulären Ereignisse vorliegen; zum Zeitpunkt des potentiellen Inkrafttretens eines potentiellen Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses noch erheblich mehr. Vorgezogene Mitteilungen können Prüfärzte und Patienten einer noch laufenden Studie verunsichern und über Therapieabbrüche den Abschluss von Studien verzögern oder gar deren Power bzw. Interpretierbarkeit in Frage stellen.

2. Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Senkung des LDL-Cholesterins und der Senkung der kardiovaskulären Morbidität

Auf Seite 2 des Berichtsplans finden sich folgende Aussagen:

„Es gibt Studien, in denen LDL-Cholesterinsenkende Medikamente das Risiko für koronare Herzerkrankungen (Morbidität und Mortalität) vermindert haben [10,11]. Inwieweit dieser Nutzen allerdings kausal auf die LDL-Senkung zurückzuführen ist, ist umstritten [12-14]. Denn in anderen Interventionsstudien wurde gezeigt, dass cholesterinsenkende Interventionen das kardiale Risiko nicht zwingend senken, sondern sogar zu einer Zunahme des Risikos führen können [15-17]". ... "Bei der Nutzenbewertung von lipidsenkenden Arzneimitteln kann allein deren LDL-senkende Potenz nicht als Kriterium herangezogen werden, da diese kein geeignetes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte darstellt".

Das LDL-Cholesterin wird von anderen Nutzenbewertungsinstitutionen zur Projektion des Patientennutzens herangezogen. Wir bitten daher um eine balancierte Darstellung und Referenzierung des Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen einer Senkung des LDL-Cholesterins bei kardiovaskulären Risikopatienten.

Wir belegen dies zunächst im Allgemeinen und sodann hinsichtlich einzelner Teilaspekte.

Allgemeine Begründung

1. Eine LDL-Cholesterinsenkung verringert das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse unabhängig vom therapeutischen Ansatz, der zur LDL-Cholesterinsenkung führt. Dies zeigt sich mit am besten in der häufig zitierten Metaanalyse von Robinson et al.[3], die untersuchten, ob Statine das Risiko für eine koronare Herzkrankheit stärker senken als Interventionen ohne Statine (Diät, Gallensäurebinder, Ileum-Bypassoperation). Die Autoren dieser Studie berichten, dass die Regressionslinien für Studien mit und ohne Statine ähnlich waren und auf ein direktes lineares Verhältnis zwischen der LDL-Cholesterinsenkung und der Risikosenkung für Koronarereignisse bzw. Schlaganfälle bei einer Behandlungsdauer von fünf Jahren hinweisen. Die pleiotrope Wirkung von Statinen hatte offensichtlich keinen zusätzlichen Nutzen in Bezug auf eine weitere Senkung des kardiovaskulären Risikos, der hinausgehen würde über den einer LDL-Cholesterinsenkung, wie er in anderen Studien mit vorrangiger LDL-Cholesterinsenkung beobachtet wurde. Wir zitieren hierzu in deutscher Übersetzung aus Robinson et al.[3], Seite 1857: *„Der Bayes-Faktor für den Vergleich des geschätzten Effekts von LDL-Cholesterin*

auf Myokardinfarkt oder Tod durch koronare Herzerkrankung zwischen den Studien mit und ohne Statine betrug 7,3 x 10-6. Der Bayes-Faktor ist definiert als Wahrscheinlichkeit, dass sich der Effekt des LDL-Cholesterins zwischen Studien mit und ohne Statine unterscheidet, relativ zu der Wahrscheinlichkeit, dass dieser Effekt derselbe ist, jeweils basierend auf den publizierten Daten. Ein Wert von 7,3 x 10-6 entspricht also einem sehr starken Beleg, dass zwischen den analysierten Studien mit und ohne Statine kein Unterschied besteht, ausgehend von einer a-priori-Gleichverteilung beider Hypothesen."

2. In der SEAS Studie[4] war bei Patienten mit weniger schwerwiegender Aortenklappenstenose die Stärke des Zusammenhanges zwischen der Senkung des LDL-Cholesterins und der Senkung klinischer Ereignisse konsistent mit Vorhersagen aus der CTT-Metaanalyse[5] randomisierter Statin-Monotherapie-Studien[6]. In der SEAS Studie wurden 1873 aortenklappenstenotische Patienten mit Ezetimib 10mg/Simvastatin 40 mg vs. Plazebo über median 4,4 Jahre behandelt. Wir fügen die entsprechende Abbildung ein.

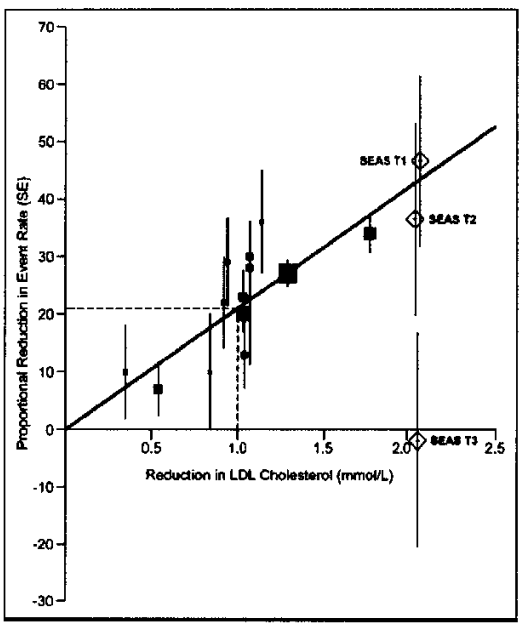


Figure 2. Proportional decrease in major ischemic events by mean decrease in low-density lipoprotein cholesterol (millimoles per liter) in SEAS compared to 14 randomized trials in the CTT meta-analysis.[3] Adapted with permission.[3] Copyright © 2005, Elsevier. T = tertile of baseline JV.

Aus Holme et al., 2010[6]: Senkung des LDL-Cholesterins und Senkung klinischer Ereignisse in der CTT-Metaanalyse und in SEAS. T=Tertile der maximalen Aortenflußgeschindigkeit.

Holme et al., 2010[6], bewerten dieses Ergebnis wie folgt: *„Der Grad der Lipidsenkung durch Ezetimib plus Simvastatin kann das Ausmaß der Verringerung des Risikos für ischämische kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit leichter Aortenklappenstenose vorhersagen. Eine Vorhersage des Risikos für ischämische kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit schwerwiegenderen Aortenklappenstenosen wird jedoch verzerrt durch kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit der Aortenklappenstenose, zuzüglich einer kürzeren Exposition gegenüber einer Lipidsenkung."*

Die von den Autoren angesprochene Verzerrung durch kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit der Aortenklappenstenose bezieht sich auf die Tatsache, dass eine fortschreitende Aortenklappenstenose (welche, wie in SEAS und anderen Studien gezeigt, nicht auf eine lipidsenkende Therapie anspricht) ihrerseits zu klinischen Ereignissen beiträgt, die in der SEAS-Studie als "ischämisch" klassifiziert waren, wie z. B. plötzlicher Herztod, Koronarbypasschirurgie (im Rahmen des aortenklappenersetzenden Eingriffes), Schlaganfall, sowie Tod durch Herzinsuffizienz.

3. Für die wenigen Interventionen mit Senkung des LDL-Cholesterins, bei denen keine entsprechende Verringerung des kardiovaskulären Risikos beobachtet wurde, lagen klar identifizierte off-target Effekte vor, von denen angenommen wurde, dass sie ausreichend seien, um dem Nutzen einer LDL-Cholesterinsenkung entgegenzuwirken[7].

Spezifische Teilaspekte

Zur Aussage: „Es gibt Studien, in denen LDL-Cholesterinsenkende Medikamente das Risiko für koronare Herzerkrankungen (Morbidität und Mortalität) vermindert haben [10,11]"

- Neben Statinen verringern auch andere LDL-Cholesterinsenkende Interventionen das Risiko für koronare Herzerkrankungen; wir bitten, auch diese zu zitieren.
- Eine Eingrenzung auf Morbidität und Mortalität wäre nicht durch § 35b Absatz 1 Satz 4 SGB V oder durch die Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWIG gedeckt.

Zur Aussage: „Inwieweit dieser Nutzen allerdings kausal auf die LDL-Senkung zurückzuführen ist, ist umstritten [12-14]"

- Referenz 12: Institutseigenes Arbeitspapier ohne wissenschaftliche Begutachtung (peer-review).

- Referenz 14: Präsentiert keine Daten, ob der Nutzen kausal auf die LDL-Senkung zurückzuführen ist oder nicht.

Zur Aussage: „Denn in anderen Interventionsstudien wurde gezeigt, dass cholesterinsenkende Interventionen das kardiale Risiko nicht zwingend senken, sondern sogar zu einer Zunahme des Risikos führen können [15-17]"

- Referenz 16: Belegt für keine der untersuchten Interventionen eine Zunahme des Risikos. Außerdem wurden nur tödliche Ereignisse untersucht. Dies griffe nach § 35b Absatz 1 Satz 4 SGB V und den Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWIG zu kurz.
- Referenz 17: Der Cholesterylester Transferprotein (CETP) Hemmer Torcetrapib war keine primär cholesterinsenkende Intervention.

3. Ergänzung von Aussagen zur SEAS-Studie

Auf Seite 3 des Berichtsplanes findet sich folgende Aussage:

"Auch eine erhöhte Krebsinzidenz unter der Einnahme von Ezetimib wird diskutiert [Referenz: SEAS-Studie]".

Wir bitten, an dieser Stelle zu ergänzen:

"Weitere Analysen unterstützen nicht, dass Ezetimib oder Ezetimib plus Simvastatin die Inzidenz von Krebserkrankungen oder von Todesfällen durch Krebserkrankungen erhöhen [Peto et al., 2008; US Food and Drug Administration, 2009; Halleck et al., 2009; Alsheikh-Ali et al., 2009]".

Wir belegen diese Ergänzung wie folgt:

1. Die Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Inzidenz von Krebserkrankungen in SEAS wurden von der Clinical Trial Service Unit of Oxford University (CTSU) und Kollegen weiter untersucht. Peto et al., 2008[8], verglichen die Krebsinzidenz in der SEAS Studie mit einer hypothesentestenden Analyse von Daten zu Krebserkrankungen aus den beiden großen, laufenden Studien zu Ezetimib/Simvastatin: Die SHARP Studie an 9.264 Patienten[9] und die IMPROVE-IT Studie[1, 2] an 11.353 Patienten zum Zeitpunkt der Datenanalyse. In beiden Studien kombiniert lag keine erhöhte Krebsinzidenz vor (RR=0,96, p=0,61). Auch eine erhöhte Inzidenz für bestimmte Körperregionen wurde nicht festgestellt. Diese Daten wurden unabhängig vom Sponsor der Studien analysiert und präsentiert. Peto et al., 2008[8], folgerten: "*The available results from these three trials do not provide credible evidence of any adverse effect of ezetimibe on rates of cancer*[10-12]."

2. Nach Prüfung der Daten aus SEAS und der Zwischenanalyse von SHARP und IMPROVE-IT folgerte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) ebenfalls[13]: *"Based on the currently available information, FDA believes it is unlikely that Vytorin [ezetimibe+simvastatin] or Zetia [ezetimibe] increase the risk of cancer or cancer-related death".*

3. Eine ausführliche Untersuchung von Ezetimib in nicht-klinischen Studien zeigte ebenfalls keinen Nachweis eines erhöhten Krebsrisikos[14].

4. Für eine weitere Untersuchung eines potenziellen Krebsrisikos von Ezetimib außerhalb klinischer Studien wurde die Häufigkeit von Berichten zu unerwünschten Ereignissen zu Krebserkrankungen geprüft, die bei der FDA für Patienten unter Ezetimib oder Ezetimib/Simvastatin erfasst wurden, und mit der Häufigkeit von Berichten für Patienten unter anderen stark wirksamen Statinen verglichen (Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin)[15]. Die Autoren stellten fest: *"This large-scale post-marketing analysis of reported adverse events does not support that ezetimibe or ezetimibe/simvastatin increase the risk of cancer".*

5. Die Data Safety Monitoring Boards (DSMB) der beiden Studien SHARP und IMPROVE-IT beobachten die Krebsinzidenz und -mortalität in diesen beiden Studien seit der Bekanntmachung der SEAS-Daten vor über zwei Jahren sehr engmaschig (an inzwischen über 27.000 Patienten dieser Studien und mit einer Akkumulation eines Vielfachen der Anzahl von Krebserkrankungen im Vergleich zu SEAS). Der Abschluss der SHARP Studie wird für November 2010 erwartet. Für die IMPROVE-IT Studie wurde die Empfehlung ausgesprochen, sie mit unverändertem Studienprotokoll fortzuführen[1].

3. Operationalisierung des Begriffs "Hypercholesterinämie"

Auf Seite 6 des Berichtsplanes finden sich folgende Aussagen (Hervorhebungen durch uns):

"In die Bewertung von Ezetimib in der Monotherapie oder in der freien Kombination mit Statinen werden Studien mit Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (laut Studienangabe) eingeschlossen".

"Für die Bewertung der fixen Kombination von Ezetimib und Simvastatin werden Studien mit Patienten mit primärer Hypercholesterinämie sowie

Studien mit Patienten mit primärer oder sekundärer gemischter Hyperlipidämie herangezogen (jeweils laut Studienangabe)".

Wir bitten, den Zusatz "laut Studienangabe" zu ersetzen durch "laut Studienangabe bzw. im Sinne der CHMP-Definition".

Wir führen hierzu folgende Begründung an:

Den Einschluss von Studien vom Vorhandensein des exakten Wortlautes "Hypercholesterinämie" in der Studie abhängig zu machen wäre zu eng und nicht im Sinne der European Medicines Agency (EMA), die die Indikation vergab. Vielmehr versteht das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA in seiner Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders die Bezeichnung "Hypercholesterinämie" wie folgt[16]:

"Lipid disorders most often imply hypercholesterolemia ... The dividing line between "normocholesterolemia" and "hypercholesterolemia" is arbitrary and in fact non-existent. Epidemiologic data indicate a continuous, but possibly non-linear, increasing risk from very low to "normal" and high levels of cholesterol. Treatment decisions are based not only on the level of cholesterol, but on the overall, multifactorial, level of cardiovascular risk. Three categories of risk that modify LDL-cholesterol goals are discerned on the basis of (1) presence of CHD and other clinical forms of atherosclerosis: a distinction should be made between primary and secondary prevention, (2) diabetes mellitus, and (3) number of risk factors. Therefore a workable definition of hypercholesterolemia could be that level of cholesterol that is associated with increased CVD risk and above which treatment has been shown advantageous and safe".

4. Vergleich des IQWiG-Berichts mit anderen HTA-Berichten

Im IQWIG-Antihypertensiva-Bericht A05-09 wurde dargestellt, warum die institutseigenen Ergebnisse sich von denen des korrespondierenden Berichtes des National Institute of Clinical Excellence (NICE) unterschieden.

Wir bitten daher im Berichtsplan A10-02 ein Kapitel "4.4.5. Vergleich des IQWiG-Berichts mit anderen HTA-Berichten" zu ergänzen, welches zum Ziel hat, die Ergebnisse des IQWIG-Berichtes und die des NICE-Berichtes zu Ezetimib gegenüberzustellen und potentielle Unterschiede in den Folgerungen dieser Berichte methodisch aufzulösen.

5. Berücksichtigung der rechtlichen Rahmenbedingungen

Die Beauftragung des IQWiG durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Durchführung einer Nutzenbewertung für Ezetimib nach § 35b SGB V erscheint zum derzeitigen Zeitpunkt unangemessen. Zum einen befindet sich derzeitig das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) im Gesetzgebungsverfahren (BT-Drucksache 17/2413). Danach wird ab 2011 die Nutzenbewertung nach einem erheblich unterschiedlichen Verfahren auf der Basis eines gesetzlich definierten Herstellerdossiers durchgeführt. Eine Nutzenbewertung nach dem derzeitig durchgeführten Verfahren ist in der aktuell vorliegenden geplanten Neufassung des § 35a SGB V-E (Kabinettsentwurf des AMNOG) nicht mehr vorgesehen. Zum anderen sind nach dem Rechtsgedanken des § 31 Abs. 2a Satz 8 SGB V, der sich auch in der derzeit geplanten Fassung des § 35b SGB V-E (Kabinettsentwurf des AMNOG) wiederfindet, laufende Studien zu berücksichtigen, aus denen sich relevante Erkenntnisse über den therapeutischen Zusatznutzen eines Arzneimittels ergeben. Mit IMPROVE-IT steht eine grundlegende Studie mit genau dieser Zielsetzung kurz vor dem Abschluss. Eine Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Basis der derzeitig durchgeführten Nutzenbewertung erscheint vor Abschluss der IMPROVE-IT Studie nicht angebracht, weil sie dann nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspräche.

Hinsichtlich der Auswahl und Begutachtung von Studien ist es nach der Rechtsprechung des BSG (Urteil vom 31.05.2006, Az. B 6 KA 13/05 R, BSGE 96, 261 - Clopidogrel) für Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zwingend erforderlich, den anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse umfassend zu ermitteln und zu reflektieren, und zwar auf der nach dem jeweiligen Erkenntnisstand bestmöglichen Evidenzstufe. Der medizinische Nutzen hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und medizinischer Unbedenklichkeit eines Arzneimittels darf dabei nicht im Widerspruch zur Bewertung der Zulassungsbehörde stehen, was auch ausdrücklich im Entwurf des ANMOG in § 92 Abs. 2 SGB V-E so übernommen wird. Wir sehen es unter diesen strikten Vorgaben der Rechtsprechung bzw. des Gesetzgebers als geboten an, für eine Nutzenbewertung von Ezetimib die Ergebnisse von IMPROVE-IT abzuwarten und bis dahin für die Bewertung des medizinischen Nutzens die arzneimittelrechtliche Zulassung von Ezetimib maßgeblich heranzuziehen.

6. Verspätete Versendung des IQWIG-Infodienstes

Beim Einstellen des Berichtsplanes am Montag, den 19.07.2010, auf der Homepage des IQWIG erfolgte keine sonst übliche zeitgleiche Information per E-Mail an die beim IQWIG registrierten Nutzer des Infodienstes in den

Kategorien neue bzw. laufende Projekte. Erst auf entsprechende Nachfrage unsererseits (E-Mail vom 22.07.2010) wurde dies am Freitag, den 23.07.2010, nachgeholt. Nach Aussage des IQWIG (E-Mails vom 23. bzw. 28.07.2010) war die verspätete Versendung auf einen technischen Defekt zurückzuführen.

Zwar gehört die Bekanntgabe per Infodienst nicht zu den Standardvorgaben des Methodenpapiers; gleichzeitig wird aber durch diesen Service ein schützenswerter Vertrauenstatbestand geschaffen, weil registrierte interessierte Nutzer darauf vertrauen können, dass sich keinerlei neue Dokumente mit Beteiligungsmöglichkeit auf der IQWIG-Homepage befinden. Schon aus Gleichbehandlungsgründen zu anderen Stellungnahmeverfahren sind wir daher der Auffassung, dass die in den Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWIG festgelegte 4-wöchige Mindestfrist für Stellungnahmen mit der verspäteten Versendung des Infodienstes um faktisch vier Tage unterschritten war. Unserem Antrag (E-Mail vom 27.07.2010) auf eine mit dem Methodenpapier konforme Neuberechnung der Stellungnahmefrist wurde nicht entsprochen (E-Mail vom 28.07.2010).

Im am 23.07.2010 versandten Infodienst fand sich auch kein gesonderter Hinweis auf die verspätete Versendung. Sollten Stellungnahmen zum Berichtsplan daher erst nach der unverändert offiziellen Frist vom 16.08.2010, aber noch vor Ablauf der im Methodenpapier zwingend vorgeschriebenen Mindestfrist von vier Wochen am 20.08.2010 eingegangen sein, müssten auch diese nach unserer Rechtauffassung vollinhaltlich berücksichtigt werden.

7. Sonstige Anmerkungen

Seite 2: Wir empfehlen, auch die "Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK" zu berücksichtigen und zu zitieren[17].

Seite 3: Die Aussage: *"Seit dem Jahr 2004 ist Ezetimib auch als fixe Kombination mit Simvastatin auf dem Markt und in dieser Kombination zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Hyperlipidämie zugelassen [28]"* bitten wir um den Zusatz zu ergänzen: *"bei Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht"*.

Seite 21, Referenz 18: Wir weisen darauf hin, dass eine aktuellere Leitlinie i2007 publiziert wurde: European Heart Journal 2007.28:2375-2414[18].

Referenzen

1. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMProved reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am Heart J 2010;159(5):705-9.
2. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2008;156(5):826-32.
3. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol 2005;46(10):1855-62.
4. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008;359(13):1343-56.
5. 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(9493):1267-78.
6. Holme I, Boman K, Brudi P, et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. Am J Cardiol 2010;105(12):1802-8.
7. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349(6):523-34.
8. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008;359(13):1357-66.
9. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Kidney Int Suppl 2003(84):S207-10.
10. Pressestelle der Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit. Results from the SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) study. 2008:1-2.
11. Pressestelle der Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit. Independent analyses of the SEAS, SHARP and IMPROVE-IT studies of ezetimibe. 2008:1-2.
12. Pressestelle der Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit. No credible evidence of cancer in three ezetimibe trials. 2008:1-3.
13. US Food and Drug Administration. Follow-up to the August 2008 early communication about an ongoing safety review of Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Simvastatin (marketed as Zocor) and Ezetimibe (marketed as Zetia) - FDA investigates a report from the SEAS Trial. Postmarketed drug safety information for patients and providers. 2009.
14. Halleck M, Davis HR, Kirschmeier P, et al. An assessment of the carcinogenic potential of ezetimibe using nonclinical data in a weight-of-evidence approach. Toxicology 2009;258(2-3):116-30.
15. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Ezetimibe, and the combination of ezetimibe/simvastatin, and risk of cancer: A post-marketing analysis. . J Clin Lipid 2009;3(2):138-42.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders CPMP/EWP/3020/03. In: London, UK: European Medicines Agency; 2004:1-7.
17. Bundesärztekammer. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Langfassung. In; 2008.
18. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28(19):2375-414.

A 1.2 Stoffwechsel-Centrum der Charité Berlin

Autoren:
Steinhagen-Thiessen, Elisabeth, Prof. Dr.

CHARITÉ

CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie

[redacted]
Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum Vorläufigen Berichtsplan-
A10-02
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Ärztlicher Leiter Centrum 13
Prof. Dr. G. Baumann

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum, Ernährungsmedizin und Diätetik, Forschungsgruppe Geriatrie

Direktor: Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen

[redacted]

Datum 16.08.2010

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zum Berichtsplan „Ezetimib bei Hypercholesterinämie"

Als erfahrene Forscherin und Ärztin im Bereich des Lipidstoffwechsels, möchte ich das IQWIG auf folgende Studienergebnisse und Sachverhalte hinweisen, welche nach meiner Meinung unbedingt einerseits in den endgültigen Berichtsplan einfließen sollten und andererseits unbedingt Berücksichtigung finden sollten bei der Nutzenbewertung der Behandlung mit Ezetimib (Mono- u.Kombinationstherapie) bei Hypercholesterinämie.
Trotz derzeit noch fehlender aussagekräftiger Studien (die Ergebnisse der IMPROVE-IT Studie werden für 2013 erwartet) mit hoher Evidenz zum Thema Ezetimib und kardio-vaskuläre Endpunkte, sehen wir den Zusammenhang zwischen medikamentöser LDL-Senkung und niedrigeren kardio-vaskuläre Ereignisraten als wissenschaftlich ausreichend belegt.

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung:

Im vorläufigen Berichtsplan A 10-02 Version 1.0 Seite 1 letzter Absatz ist das Zitat „2%der Bevölkerung..." falsch. Dazu die angegebene Lit. (6). Die kombinierte, meist polygenetische, Hyperlipoproteinämie ist eine der häufigsten Störungen des Fettstoffwechsels.

Berichtsplan A10-02 Seite 2 2.Absatz: das Wort „theoretisch" ist hier nicht passend, Denn aufgrund von Studienergebnissen wurde die praktische Empfehlung zur Behandlung der Diabetiker in die verschiedenen Leitlinien (Lit. s.u.) aufgenommen.

Berichtsplan A10-02 Seite 2 4.Absatz „cholesterinsenkende Interventionen.....Zunahme des Risikos.....", die hier zitierte Lit. Kann man m.E. auf keinen Fall in diesen Zusammenhang stellen. Das ist nicht korrekt.Die zitierten Studien beziehen sich auf andere Wirkstoffgruppen, v.a. die Fibrate, wobei auch hier die Studien mit positivem Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität überwiegen.

2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen, *insbesondere bislang unpublizierte* Daten, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.

Insbesondere möchten wir auf folgende Studien hinweisen:

In der PROVE IT Studie (Cannon CP et al. , N Engl J Med. 2004 Apr 8;350(15):1495-504) wurden die Behandlungsergebnisse mit den beiden Statinen Pravastatin und Simvastatin bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich das die Behandlung mit Atorvastatin durchschnittlich zu einer stärkeren Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration führte als die Behandlung mit Pravastatin.
Weiterhin erlitten Patienten, die mit Atorvastatin behandelt wurden nach 2 Jahren signifikant weniger kardiale Komplikationen (tödlicher Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Notwendigkeit eines Herzkatheters) als Patienten, die mit Pravastatin behandelt wurden.
Interessanterweise wurde diese Studie initial von Personen angelegt, die hiermit beweisen wollten, dass es nicht auf das Ausmaß der LDL-Cholesterinsenkung ankäme, also davon ausgingen, dass Pravastatin im Vergleich zu Atorvastatin im Bezug auf kardio-vaskuläre Endpunkte keinen signifikanten Unterschiede zeigen würde.

Bei weitgehender Strukturähnlichkeit halten wir den sogenannten pleiotropen Effekt der Statine für diesen Unterschied in der Wirksamkeit als unwahrscheinlich.
So wurde in einer großen epidemiologischen Meta-Analyse (Robinson JG et al. Pleiotropic effects of statins:benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 15;46(10):1855-62) untersucht, in wie weit pleiotrope Effekte von Statinen und nicht die LDL-Senkung für den Rückgang kardio-vaskulärer Ereignissen verantwortlich sind.
Neben Statinen wurden auch Anionenaustauscherharze, diätische Maßnahmen und chirurgische Interventionen zur LDL-Cholesterinsenkung mit einbezogen.
Es fand sich eine eindeutige Relation zwischen der LDL-Cholesterinsenkung und dem Rückgang kardio-vaskulärer Ereignisse, ein Zusammenhang zwischen den pleiotropen Effekten und dem Rückgang kardio-vaskulärer Ereignissen konnte nicht nachgewiesen werden.
Auch das Verfahren der Lipid-Apherese zur Cholesterinsenkung führt zu einem Rückgang von kardio-vaskulärer Ereignissen, beschrieben u.a. in der Hokuriko Studie (Mabuchi H et al., Am J Cardiol. 1998 Dec 15;82(12):1489-95).

In der REVERSAL Studie (Nissen SE et al., JAMA. 2004 Mar3;291(9):1071-80)
wurden erneut die beiden Statine Pravastatin und Atorvastatinin ihren Behandlungsergebnissen verglichen.
Erneut zeigte sich als sichtbarer Effekt eine stärkere Absenkung des LDL-Cholesterins durch das Atorvastatin.
Weiterhin wurde in der mit Atorvastatin behandelten Gruppe ein signifikant, geringere Zunahme des Ausmaßes von arteriosklerotischen Plaques in Arterien gesehen, welche als Indikator für das Gesamtausmaß der Arteriosklerose gesehen werden.
Auch dieses Studienergebnis legt für uns den Schluss nahe, dass Patienten von Medikamenten mit einer stärkeren LDL-Senkung bzgl. kardio-vaskulärer Endpunkte profitieren.

Auf Grund der oben genannten Studien, in denen LDL-Cholesterinsenkungen mit verschiedenen Verfahren erreicht wurden und bei denen all diese Verfahren zu einer kardio-vaskulären Risikoreduktion führten, sehen wir das Ausmaß der LDL-Cholsterinsenkung als wichtigen Faktor von allen cholesterin-senkenden Methoden bei der kardio-vaskulären Risikoreduktion.
Das der LDL-senkende Effekt von Ezetimib zu einer kardio-vaskulären Risikoreduktion führt halten wir zumindest für naheliegend.

In den aktuellen Behandlungsleitlinien zur Hypercholesterinämie, wie die des National Institute for Health and Clinical Excellence (http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG071NICEguideline.pdf), die des
National Heart, Lung and Blood Institute
(http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.pdf) oder die Behandlungsleitlinie der European Society of Cardiology (http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention-ES-FT.pdf), wird eine Reduktion der LDL-Cholesterinkonzentration in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten gefordert.
Diese Leitlinien dienen Ärzten als orientierende Behandlungsanweisung, nach denen der Arzt seinen Patienten nach wissenschaftlich gestützten Methoden versorgt.
Bei kardialen Hoch-Risiko-Patienten wird in diesen Leitlinien ein Absenken der LDL-Cholesterinkonzentration auf < 70 mg/dl gefordert, hierbei wird explizit auf die Möglichkeit der Kombination mit Ezetimib verwiesen und diese empfohlen, sollten sich diese Konzentrationen nicht mit einer Statin-Monotherapie erreichen lassen.

Auf Grund der oben erwähnten fehlenden, belastbaren Daten zur Wirksamkeit von Ezetimib auf kardio-vaskuläre Endpunkte, bei gleichzeitig starken Hinweisen auf den Zusammenhang vom Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung und der Reduktion von kardio-vaskulären Ereignisse, insbesondere in Hinblick auf weitere pharmakologische Entwicklungen in der Therapie der Hypercholesterinämie, halten wir verpflichtende Wirksamkeitskontrollen auch nach Medikamenten-Zulassung in Rahmen von Phase IV Studien für dringend notwendig.
Dies wird in anderen Bereichen bereits praktiziert und führt dort zu belastbaren Ergebnissen.

Die Nutzenbewertung für Ezetimibe sollte m.E. unbedingt die Ergebnisse der IMPROVE-IT Studie, diese sind 2013 zu erwarten, mit einschließen.
Hierzu gibt das Update „An update on the IMproved Reduction of Outcomes:Vytorin Efficacy International Trial" von den Autoren R.M.Califf et al vom Mai diesen Jahres. An dieser Studie nehmen derzeit über 18.000 Patienten teil, die mehr als 80.000 Pat.-Jahre darstellen werden. So eine große Studie zur Klärung des Nutzens dieser Therapie muß , sie ist in dieser Größe und Form die derzeit einzige ihrer Art, unbedingt mit in die Bewertung von Ezetimib eingeschlossen werden.
Abschließend möchte ich aus dem genannten Update zitieren:

„Clinical trials in their purest form are conducted with appropriate scientific and regulatory transparency but should take place outside the limelight of public attention to reach conclusions free from political influence in the conduct of the study and to avoid the systematic problems that occur when trial participants and investigators become biased about expectations."

Prof. Dr. med. Elisabeth Steinhagen-Thiessen

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Parhofer, Klaus G., Prof. Dr.

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan

Prof. Dr. Klaus Parhofer, Medizinische Klinik II - Großhadern, Klinikum der Universität München

Ezetimib bei Hypercholesterinämie

Auftrag A10-02, Version 1.0, Stand 12.7.2010

1. Anmerkung zur projektspezifischen Methodik

Die auf Seite 1 bis 4 im Abschnitt (1 Hintergrund) gegebenen Informationen entsprechen sind zum Teil nicht korrekt bzw. entsprechen nicht dem aktuellen Kenntnisstand.

Die in Abschnitt 2 gemachte Aussage „so transportiert das LDL das Cholesterin von der Leber in das periphere Gewebe, während das HDL das in den Gefäßwänden abgelagerte Cholesterin wieder aufnimmt und zurück in die systemische Zirkulation und die Leber bringt..." ist so nicht haltbar. Primär wird Cholesterin in Form von VLDL von der Leber sezerniert [1]. Ob auch LDL-Partikel direkt sezerniert werden ist weiter umstritten, spielt aber quantitativ nur eine untergeordnete Rolle [2]. Ferner wird der überwiegende Teil der LDL-Partikel wieder von der Leber aufgenommen und nicht in der Peripherie verstoffwechselt [1,2]. HDL-Partikel spielen im reversen Cholesterintransport eine sehr wichtige Rolle. Allerdings gibt es zunehmend Daten, die darauf hinweisen, dass der Zusammenhang zwischen HDL und Atherosklerose nicht auf diesen Umstand reduziert werden kann. So gibt es Daten, die zeigen, dass HDL-Partikel antiinflammatorisch, antioxidativ, antithrombotisch, etc. wirken können [3]. Zudem kann die Funktionalität der HDL-Partikel (sei es nun auf den reversen Cholesterintransport oder auf alle Funktionen bezogen) nicht allein aus der Höhe des HDL-Spiegels abgelesen werden. So ist bei bestimmten genetischen Mutanten (Apo AI Milano) der HDL-Cholesterinspiegel sehr niedrig und dennoch der Rücktransport sehr effektiv [4]. Andererseits kann über CETP-Inhibitoren der HDL-Cholesterinspiegel deutlich angehoben werden und es ist bislang völlig offen, ob dies zu einer verminderten Atheroskleroserate führt.

Die Aussage „bei der primären Form beruhen die Störungen im Lipidstoffwechsel auf einer genetischen Mutation des LDL-Rezeptors, der überwiegend..." ist falsch. Eine Mutation des LDL-Rezeptors ist nur eine von zahlreichen Ursachen für eine primäre Hypercholesterinämie. Die Mehrzahl der primären Fettstoffwechselstörungen sind keiner eindeutigen Mutation zuzuordnen. Meist sind sie das Ergebnis einer komplexen Gen-Umweltinteraktion (genetische Prädisposition modifiziert durch Lebensstil). Die durch die Mutation des LDL-Rezeptors charakterisierte familiäre Hypercholesterinämie ist primär durch eine verminderte Aufnahme von Lipoproteinen aus dem Blut charakterisiert und nicht durch eine erhöhte Produktion und Abgabe, wie dies im Text ausgeführt ist [1].

Die scharfe Abgrenzung zwischen primären und sekundären Hypercholesterinämien ist schwierig, wie das Beispiel Diabetes mellitus zeigt. Die den Diabetes mellitus charakterisierende Insulinresistenz führt auf hepatischer Ebene zu einer Mehrproduktion von triglyceridreichen Lipoproteinen. Dies ist vermutlich weniger durch die den Diabetes mellitus definierende Blutzuckererhöhung als viel mehr durch den die Insulinresistenz charakterisierende erhöhte Zufuhr von freien Fettsäuren bedingt. Allerdings ist auch hier eine genetische Prädisposition Voraussetzung. Richtig ist allerdings, dass es klassische sekundäre

Hypercholesterinämien gibt (z.B. Hypothyreose, Leber- und Nierenerkrankungen, aber auch Lymphome, Medikamente, etc.).

Die Feststellung, dass bei ca. 2% eine gemischte Hyperlipdidämie vorliegt, ist sehr problematisch, da dies offensichtlich vom LDL-Cholesteringrenzwert abhängt. Gute populationsbezogene Daten gibt es hierzu nicht. Die aus Registerdaten gewonnenen Erkenntnisse spiegeln hier sicher nicht die Realität wider, sondern überschätzen die Häufigkeit vermutlich deutlich.

Es wird ausgeführt, dass eine Cholesterinsenkung „theoretisch" ein Therapieansatz zur Risikoreduktion bei Diabetes mellitus darstellt. Hierbei handelt es sich nicht um einen „theoretischen" Ansatz, sondern um einen Ansatz der in zahlreichen Studien belegt wurde [5].

Die Aussage „in wie weit dieser Nutzen allerdings kausal auf die LDL-Senkung zurückzuführen ist, ist umstritten" ist sehr problematisch. Die epidemiologischen Daten (je höher der LDL-Cholesterinspiegel desto höher das Risiko [6]), die genetischen Daten (hohes Risiko bei familiärer Hypercholesterinämie, erniedrigtes Risiko bei genetisch bedingten Hypocholesterinämien [7]), Interventionsstudien mit verschiedenen Ansätzen (Statine, Anionenaustauscherharze, Bypassoperationen [8-11]) weisen klar daraufhin, dass der LDL-Plasma-Spiegel über die Zeit eine wesentliche Determinante für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist. Andererseits kann natürlich ein Nutzen einer LDL-Senkung durch andere Medikamentenwirkungen (Nebenwirkungen) egalisiert werden. In diesem Sinne muss aus Sicht des Stellungnehmenden auch die Bewertung von Ezetimib erfolgen: Wird die eindeutig nachweisbare Absenkung des LDL-Cholesterinspiegels und der daraus anzunehmende Nutzen hinsichtlich der Atheroskleroseprävention durch andere Faktoren zunichte gemacht?

Insgesamt hat der Stellungnehmende den Eindruck, dass für die Erstellung des Hintergrundes zu stark auf wenig relevante Sekundärliteratur zurückgegriffen wurde. Eine wie auch immer dann ausfallende Bewertung wirkt sicherlich glaubhafter, wenn die im Hintergrundkapitel gegebenen Informationen korrekt sind und von hoher Kompetenz zeugen.

1. Kostner GM, März W. Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In P. Schwandt, K. Parhofer (Hrsg.) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen 3. Auflage, Schattauer-Verlag Stuttgart, 2007; Seiten 2-65
2. Parhofer KG, Barrett PHR. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. J. Lipid Res. 2006 (47): 1620-1630
3. Parhofer KG. HDL - Neue Aspekte zu Physiologie und Therapie. Kardiologe 2008 (2): 312-319
4. Roma P, Gregg RE, Meng MS, Ronan R, Zech LA, Franceschini G, Sirtori CR, Brewer HB Jr. In vivo metabolism of a mutant form of apolipoprotein A-I, apo A-IMilano, associated with familial hypoalphalipoproteinemia. J Clin Invest. 1993 (91):1445-52.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. 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.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.

Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004 (110):227-39.
7. 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): 1264-72.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; 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.
9. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984 (251) 351-364
10. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984 (251) 365-374
11. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, Campbell GS, Pearce MB, Yellin AE, Edmiston WA, Smink RD Jr, Sawin HS Jr. 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. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. Arch Intern Med. 1998 (158):1253-61