

Ezetimib bei Hypercholesterinämie

Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag A10-02
Version 1.0
Stand: 12.07.2010

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

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Schlagwörter: Ezetimib, Simvastatin, cholesterinspiegelsenkende Mittel, Lipidsenker, lipidsenkende Mittel, Cholesterin, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektbearbeitung	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
4 Methoden.....	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	7
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	8
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	8
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	9
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	9
4.2.3 Selektion relevanter Studien	9
4.3 Informationsbewertung	9
4.4 Informationssynthese und -analyse	10
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	11
4.4.2 Meta-Analysen.....	12
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	13
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	13
5 Literaturverzeichnis.....	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL	high density lipoproteine
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Koenzym-A
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	low density lipoproteine
MID	Minimal Important Difference
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
VLDL	very low density lipoproteine

1 Hintergrund

Cholesterin gehört zusammen mit Triglyzeriden, Phospholipiden und freien Fettsäuren zur Gruppe der Plasmalipide. Es ist ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen und stellt zudem die Vorstufe von Gallensäuren und verschiedenen Hormonen dar. Cholesterin wird vom Körper über die Nahrung aufgenommen, der größere Teil wird aber vom Körper selbst produziert [1].

Da Cholesterin wasserunlöslich ist, wird es – zusammen mit den anderen Plasmalipiden – zum Transport im Blut an Trägerproteine (Apolipoproteine) gebunden. Diese Komplexe werden als Lipoproteine bezeichnet und weisen abhängig vom prozentualen Anteil der Bestandteile verschiedene Dichtegrade auf. Mit zunehmender Dichte werden die Lipoproteine als Chylomikronen, VLDL-, LDL- und HDL-Cholesterin (*very low*, *low* und *high density lipoproteine*) bezeichnet. Den einzelnen Fraktionen werden verschiedene Funktionen im Lipidstoffwechsel zugeordnet. 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, wo es abgebaut wird (reverser Cholesterintransport). Nahezu 70 % des Gesamtcholesterins werden im Körper in Form von LDL-Cholesterin transportiert [2,3].

Definition der Hypercholesterinämie

Unter einer Hypercholesterinämie versteht man eine Störung im Fettstoffwechsel, die durch erhöhte Cholesterinspiegel im Blut gekennzeichnet ist. Je nach Ursache unterscheidet man dabei die primäre und die sekundäre Hypercholesterinämie.

Bei der primären Form beruhen die Störungen im Lipidstoffwechsel auf einer genetischen Mutation des LDL-Rezeptors, der überwiegend in der Leber lokalisiert ist und dort für die Aufnahme von LDL-Cholesterin zuständig ist. Durch den genetischen Defekt ist die LDL-Aufnahme vermindert und es kommt zu einer erhöhten Produktion und Abgabe von cholesterinreichen Lipoproteinen in den Blutkreislauf. Derzeit sind über 700 Mutationen des LDL-Rezeptors bekannt, die mit einer Hypercholesterinämie assoziiert sind [4,5]. In den häufigsten Fällen ist dieser Gendefekt vererbt (familiäre Hypercholesterinämie), und zwar entweder von einem Elternteil (heterozygote Form) oder von beiden Elternteilen (homozygote Form). Die heterozygote Form tritt bei 1 von 500 Personen auf, während die homozygote Form, bei der faktisch keine funktionsfähigen LDL-Rezeptoren vorhanden sind, bei 1 von 1 Million Personen vorkommt [3,6].

Davon abzugrenzen ist die sekundäre Hypercholesterinämie. Diese tritt als Folge anderer Grunderkrankungen auf, die nicht auf einer Störung des Lipidstoffwechsels beruhen, wie bspw. Diabetes mellitus, Hypothyreose und verschiedene Leber- oder Nierenerkrankungen [2,6].

Bei ca. 2 % der Bevölkerung liegen bei einer Hypercholesterinämie gleichzeitig auch erhöhte Triglyzeridwerte im Blut (Hypertriglyzeridämie) vor [6]. In diesem Fall spricht man von einer

gemischten Hyperlipidämie. Diese kann ebenfalls genetisch bedingt oder auf verschiedene Grunderkrankungen zurückzuführen sein.

Ein erhöhter Cholesterinspiegel allein verursacht bei den Patienten zunächst keine klinischen Symptome oder spürbaren Beschwerden. Bei dauerhaft erhöhten Cholesterinwerten im Blut kann es zu gelblichen Lipidablagerungen (Xanthomen) an der Haut kommen [6,7]. Am schwerwiegendsten sind jedoch die fortschreitenden Lipoproteinablagerungen (Plaques) in den Gefäßinnenwänden (Arteriosklerose). Bei Aufbrechen des Plaques (Plaqueruptur) werden plötzliche atherothrombotische Prozesse hervorgerufen, was zu einer Verengung der Gefäße und im Verlauf zu einem vollständigen Gefäßverschluss führen kann. Die Folge sind ischämische vaskuläre Erkrankungen wie bspw. Herzinfarkt und Schlaganfall [3,6,7]. Bei der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie können extrem hohe Cholesterinspiegel auftreten. Diese können bereits im Kindesalter zu Xanthomen und vaskulären Manifestationen führen [6]. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen auch eine Folgekomplikation verschiedener begleitender Erkrankungen wie bspw. Diabetes mellitus dar. Insofern könnte sich theoretisch der Therapieansatz einer Risikoreduktion solcher Ereignisse für diese Patientengruppe besonders positiv auswirken.

Therapie der Hypercholesterinämie

Ein Hauptziel der Behandlung ist die Reduktion von Risiken und Komplikationen von kardiovaskulären Erkrankungen [2,8]. Im Vordergrund der Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie stehen laut Leitlinien lipidsenkende Diäten mit einer Fett- und Cholesterinrestriktion sowie Lebensstiländerungen (z. B. Steigerung der körperlichen Aktivität). Sind diese Methoden nicht erfolgreich oder ist der Patient ein Hochrisikopatient, ist laut Leitlinien eine medikamentöse Therapie angezeigt [9].

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].

Dennoch finden sich in verschiedenen Leitlinien Lipidzielwerte für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. einem erhöhten Risiko, solche Erkrankungen zu erleiden. Die empfohlenen optimalen Zielwerte basieren auf Expertenmeinungen anhand der jeweils zugrunde gelegten Literatur und unterscheiden sich zwischen den Leitlinien [2,8,18]. 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.

Für die medikamentöse Behandlung stehen verschiedene Möglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Die Statine stellen gemäß den Behandlungsleitlinien derzeit das Mittel der ersten Wahl in der Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen dar [8,19]. Die Wirkstoffe dieser Gruppe hemmen das Enzym HMG-CoA-

Reduktase, das an der Synthese von Cholesterin in der Leber beteiligt ist, und werden daher auch als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder als CSE-Hemmer (Cholesterinsyntheseenzym-Hemmer) bezeichnet. Die verminderte Produktion von Cholesterin in der Leber führt zu einer vermehrten Aufnahme von Cholesterin aus dem Blut. Dadurch sinkt die LDL- und Triglyzerid-Konzentration. Für die Statine sind darüber hinaus weitere nützliche Effekte beschrieben, die nicht direkt mit einer lipidsenkenden Wirkung assoziiert sind (pleiotrope Effekte) [20]. Beispielsweise kann hier die Wirkung auf die Thrombozytenfunktion, das HDL und das C-reaktive Protein (CRP) genannt werden [21-24]. Welche dieser vielfältigen Statinwirkungen letztlich für den Nutzen einer Statintherapie bei Hochrisikopatienten bedeutsam sind und welche weiteren pathophysiologischen Mechanismen involviert sind, ist jedoch nach wie vor unklar.

Als weitere medikamentöse Behandlungsalternativen stehen Fibrate, Ionenaustauscherharze und Nikotinsäure zur Verfügung [25]. Bei therapieresistenten, schweren Formen der Hypercholesterinämie kann eine LDL-Apherese durchgeführt werden. Dabei werden das LDL und gegebenenfalls weitere Lipoproteine außerhalb des Körpers apparativ aus dem Blut entfernt [26].

Im Vergleich zu den erwähnten Methoden zählt Ezetimib mit einer Marktzulassung aus dem Jahr 2002 (Monopräparat) [27] zu den neueren Therapiealternativen und stellt derzeit die einzige Substanz aus der Gruppe der Cholesterinresorptionshemmer dar. Es lagert sich im Bürstensaum der Dünndarmschleimhaut an und hemmt die Aufnahme von Cholesterin aus der Nahrung. Dadurch sinkt die LDL-Konzentration im Blut. Gemäß der Zulassung kann Ezetimib neben einer Monotherapie auch zusammen mit einem Statin zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie verabreicht werden [27]. 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]. Im Vordergrund der unerwünschten Effekte stehen unter anderem Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts und Müdigkeit. Gelegentlich können u. a. Gelenkschmerzen und Muskelkrämpfe auftreten [27,28]. Auch eine erhöhte Krebsinzidenz unter der Einnahme von Ezetimib wird diskutiert [29].

Der Gegenstand des vorliegenden Berichts ist die Nutzenbewertung von Ezetimib in der Mono- und Kombinationstherapie bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen bei Patienten mit Hypercholesterinämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Laut Auftragsformulierung soll dabei die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus besondere Berücksichtigung finden. Darüber hinaus soll die Bewertung auch getrennt für Frauen und Männer vorgenommen werden.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 23.06.2010 ein Patientenvertreter der Organisation Projekt Information e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

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).

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen sind:

- Ezetimib in der Monotherapie
- Ezetimib in der freien Kombinationstherapie mit einem Statin
- Ezetimib in der fixen Kombination mit Simvastatin

Dabei sind nichtmedikamentöse Begleitbehandlungen möglich.

Die Vergleichsinterventionen sind Placebo, andere lipidsenkende Arzneimittel oder nichtmedikamentöse Behandlungsformen.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Im Falle einer Behandlung mit Ezetimib und einer zusätzlichen lipidsenkenden Behandlung muss diese sowohl Bestandteil der Prüf- als auch der Vergleichsintervention sein.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- Vaskuläre Mortalität (kardiale, zerebrale sowie nichtkardiale und nichtzerebrale vaskuläre Mortalität)
- Vaskuläre Morbidität (kardiale, zerebrale sowie nichtkardiale und nichtzerebrale vaskuläre Morbidität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel Skalen) erfasst worden sind.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindeststudiendauer von 1 Jahr.

Bei der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Hyperlipidämie werden die Patienten in der Regel über einen längeren Zeitraum behandelt. Darüber hinaus ist ein Hauptziel der Behandlung mit Lipidsenkern die Reduktion von Risiken und Komplikationen vaskulärer Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass diese Zielgrößen nur in Studien über einen längeren Zeitraum (i.d.R. mehrere Jahre) erfasst werden können. Entsprechende mehrjährige Studien liegen zu Statinen auch vor. Eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr erscheint daher angemessen.

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Hypercholesterinämie (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Ezetimib in der Monotherapie, in der freien Kombination mit einem Statin oder in der fixen Kombination mit Simvastatin (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo, Lipidsenkern (außer Ezetimib) oder nichtmedikamentösen Behandlungsformen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	Behandlungsdauer ≥ 1 Jahr
^a : Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [30] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTAs):
Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die

unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Die Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt werden kann, hängt insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, soll die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen ist dies z. B. eine validierte bzw. etablierte Relevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Relevanzschwelle, wird von einer relevanten Effektstärke ausgegangen. Bei der Betrachtung von Responderanalysen ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen minimal important difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Falls skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien nicht vorliegen, muss auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall werden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Relevanzschwelle wird dann 0,2 SMD verwendet: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Relevanzschwelle, wird von einer relevanten Effektstärke ausgegangen. Dies soll gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [29,30].

In manchen Fällen liegt zwar eine validierte MID bzw. ein etabliertes Responsekriterium vor, jedoch wurden keine Responderanalysen (im obigen Sinne) berichtet. Dann kann gegebenenfalls eine andere Relevanzschwelle als 0,2 SMD in Abhängigkeit von dieser MID bzw. diesem Responsekriterium gewählt werden.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn

viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 %-Punkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [31].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [32].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [33]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [34].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [35]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen)

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008.
2. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106(25): 3143-3421.
3. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2003; 111(12): 1795-1803.
4. 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.
5. Villegier L, Abifadel M, Allard D, Rabes JP, Thiart R, Kotze MJ et al. The UMD-LDLR database: additions to the software and 490 new entries to the database. Hum Mutat 2002; 20(2): 81-87.
6. Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362(9385): 717-731.
7. Goldstein J, Hobbs H, Brown M. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (Ed). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: University of Michigan; 2001. S. 2863-2913.
8. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. Heart 2005; 91(Suppl 5): v1-v52.
9. Husereau DR. Ezetimibe for lowering blood cholesterol. Issues Emerg Health Technol 2003; (49): 1-4.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. De Lorgeril M. Disappointing recent cholesterol-lowering drug trials: is it not time for a full reappraisal of the cholesterol theory? *World Rev Nutr Diet* 2009; 100: 80-89.
14. 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.
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. 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.
17. 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.
18. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brostons C, Cifkova RD, J., Ebrahime S. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17): 1601-1610.
19. 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>.
20. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Pleiotropic effects of statins: clinical evidence. *Curr Pharm Des* 2009; 15(5): 479-489.
21. Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139(8): 670-682.
22. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404): 1423.
23. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 2003; 4: 18.
24. Puccetti L, Pasqui AL, Auteri A, Bruni F. Mechanisms for antiplatelet action of statins. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5(2): 121-126.
25. Pullinger CR, Kane JP, Malloy MJ. Primary hypercholesterolemia: genetic causes and treatment of five monogenic disorders. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1): 107-119.
26. Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, Poberschin I, Siegert G. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(5): 629-639.

27. MSD, Essex Pharma. Ezetrol 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 02.2010 [Zugriff: 22.06.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. MSD, Essex Pharma. Inegy: Fachinformation [online]. 03.2010 [Zugriff: 22.06.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. 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.
30. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
31. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
32. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
33. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.
34. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
35. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.