

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

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.

### **Fragestellung**

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.

### **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 13.07.2010. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie der Hersteller der in Deutschland zugelassenen Präparate (Ezetrol<sup>®</sup>, Inegy<sup>®</sup>), MSD SHARP & DOHME GmbH, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien beschrieben.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 2 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Die Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. zu Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS). Die Studie ENHANCE war eine 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten, die 14-Monats-Studie ARBITER-6-HALTS schloss insgesamt 363 Patienten ein. Relevante Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie lagen nicht vor.

### **Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität**

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ezetimib und Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) für die Zielgrößen Gesamtmortalität (2 / 357 vs.

1 / 363,  $p = 0,578$ ) und vaskuläre kardiale Mortalität (2 / 357 vs. 1 / 363,  $p = 0,578$ ). Vaskuläre zerebrale und vaskuläre nichtkardiale / nichtzerebrale tödliche Ereignisse traten nicht auf.

Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) lag für die Zielgröße Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Ezetimib vor (7 / 176 vs. 1 / 187,  $p = 0,028$ ). Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wurde als hoch bewertet, da unklar blieb, ob die Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden. Angesichts der Tatsache, dass der Anteil der Studienabbrecher in der Nicotinsäuregruppe größer war (27 Patienten, 14 %) als in der Ezetimibgruppe (9 Patienten, 5 %), kann das Ergebnis nicht als sicher angesehen werden. Aus der Studie wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials kein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ezetimib abgeleitet. Hinsichtlich der Zielgröße vaskuläre kardiale Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 / 176 vs. 1 / 187,  $p = 0,110$ ). Auch das Ergebnis für diesen Endpunkt ist potenziell hoch verzerrt, weil die Studienabbrecher nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Daten zu zerebralen oder nichtkardialen/nichtzerebralen Todesfällen lagen nicht vor.

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

### **Vaskuläre Morbidität**

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die erhobenen vaskulären kardialen Ereignisse Myokardinfarkt (3 / 357 vs. 2 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,666$ ) und Revaskularisierungen (6 / 357 vs. 5 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,789$ ). Wiederbelebungen nach Herzstillstand traten nicht auf. Auch hinsichtlich der vaskulären zerebralen Morbidität (Schlaganfälle) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen vor (1 / 357 vs. 1 / 363,  $p > 0,999$ ). Daten zur vaskulären nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.

Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) zeigte sich hinsichtlich der vaskulären kardialen Morbidität (Revaskularisierungen) kein statistisch signifikanter Unterschied (3 / 165 vs. 0 / 160 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,091$ ). Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei als hoch bewertet, da Patienten, die die Studie abgebrochen haben, nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden und zudem ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (Ezetimibgruppe: 5 % Studienabbrecher, Nicotinsäuregruppe: 14 % Studienabbrecher). Daten zur zerebralen sowie zur nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße vaskuläre Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

### **Kombinierte Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität**

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den kombinierten Endpunkt (10 / 357 vs. 7 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,464$ ) bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung.

Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) erlitten mehr Patienten aus der Ezetimibgruppe als aus der Nicotinsäuregruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts bestehend aus Tod aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (9 / 165 vs. 2 / 160 Patienten mit Ereignis). Der beobachtete Unterschied war dabei statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ). Die zu diesem Endpunkt berichteten Daten sind allerdings nicht ausreichend ergebnissicher. Zum einen wurde in der Ergebnisdarstellung eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht berichtet („Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms“). Die Anfrage bei dem für die Studiendurchführung verantwortlichen Zentrum sowie bei dem Co-Sponsor der Studie (Firma Abbott) ergab keine klärende Information. Zum anderen ist die Auswertung zusätzlich auch aufgrund des großen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, und des auffälligen Unterschieds der Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (höherer Anteil an Studienabbrechern in der Nicotinsäuregruppe) als nicht ausreichend ergebnissicher anzusehen. Die Ergebnisse gingen daher nicht in die Nutzenbewertung ein.

Zusammenfassend ergab sich für die kombinierten Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Informationen zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen lediglich für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) vor. Allerdings wurden keine detaillierten Ergebnisse zu dieser Zielgröße dargestellt, sondern lediglich berichtet, dass weder zu Studienbeginn noch zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da keine Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und den durchgeführten Analysen vorliegen.

Es ergab sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde für diese Nutzenbewertung anhand von unerwünschten Ereignissen operationalisiert.

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (338 / 357 vs. 338 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,391$ ), die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (48 / 357 vs. 43 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,539$ ) und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (29 / 357 vs. 34 / 363 Patienten,  $p = 0,578$ ).

Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) wurden lediglich Daten zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse berichtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zugunsten von Ezetimib (3 / 176 vs. 17 / 187 Patienten,  $p = 0,002$ ). Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch bewertet. Aus diesem Grund wurde aus diesem Ergebnis kein Vorteil für Ezetimib abgeleitet.

Zusammenfassend ergab sich für die unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure ergab sich für diese Zielgrößen ebenfalls weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Auf Basis der verfügbaren Daten zu Subgruppenmerkmalen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen.

### **Fazit**

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.

Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.

**Schlagwörter:** Ezetimib, Simvastatin, cholesterinspiegel-senkende Mittel, Lipidsenker, lipidsenkende Mittel, Cholesterin, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung, systematische Übersicht