

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bempedoinsäure primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Berlin, den 22. Februar 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Bempedoinsäure (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1033,

Auftrag: A20-92, Version 1.0, Stand: 28.01.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4134/2020-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bempedoins%C3%A4ure_D-601.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-11-01-D-601:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/604/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	5
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studien	6
Fragestellung 1	7
Fragestellung 2	7
Fragestellung 1: Studiendesign und Endpunkte	7
Studiendesign	7
Studiendauer	7
Studienpopulation	7
Ein-/Ausschlusskriterien	7
Dosierung	7
Lipidsenkende Hintergrundtherapie	8
Primäre Endpunkte	8
Patientencharakteristika	8
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	9
Endpunkte (Ergebnisse der gepoolten Analysen)	10
prozentuale LDL-C-Änderung	10
Sicherheit	10
Mortalität	10
nichttödlicher Myokardinfarkt	10
Gicht	10
Harnsäure im Blut erhöht	11
renale Ereignisse	11
muskuläre Ereignisse	11
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11
Therapieabbruch aufgrund von UE	11
Diabetes mellitus	11
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Fragestellung 1	12
Fragestellung 2	12

Fazit	12
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung.

Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:

1. Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität,
2. Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung,
3. Belege zur Reduktion weiterer auf der Lipidstoffwechselstörung beruhender Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie),
4. individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit,
5. Patientenpräferenzen.

Für die medikamentöse Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) Mittel der ersten Wahl. Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit von entsprechenden Risikopatienten ist bisher nur für Statine eindeutig belegt.

Valide Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien für eine Reduktion der Sterblichkeit liegen für andere Lipidsenker wie z. B. Cholesterin-Resorptionshemmer, PCSK9-Hemmer, Fibrate oder Anionenaustauscher bisher nicht vor. Auch bei einer Kombination dieser Lipidsenker mit Statinen finden sich trotz günstiger Beeinflussung der Lipidparameter keine sicheren Beweise für eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgeht. (1-3).

Für Verordnungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ist zu beachten, dass Lipidsenker Verordnungseinschränkungen gemäß Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) unterliegen, ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) (4).

Arzneimittel

Bempedoinsäure ist ein Prodrug, das in der Leber durch das Enzym ACSVL1 (very long-chain acyl-CoA synthetase 1) aktiviert wird. Der aktive Metabolit der Bempedoinsäure (ETC-1002-CoA) hemmt das Enzym ATP(Adenosintriphosphat)-Citrat-Lyase (ACL), ein der HMG-CoA(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA)-Reduktase vorgelagertes Enzym im Cholesterin-Biosyntheseweg. Die Hemmung der Cholesterin-Biosynthese führt zu einer Hochregulation der hepatischen LDL-Cholesterin (LDL-C)-Rezeptoren und konsekutiv zu einer Senkung des LDL-C-Wertes im Plasma (5).

Bempedoinsäure ist zugelassen begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die entweder eine Statinintoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Bempedoinsäure wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, 7]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure

Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-Resorptionshemmern und Anionenaustauschern
2	Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d , ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Bempedoinsäure gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Zielwerte mit der maximal verträglichen Statindosis nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die eine Statinintoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.

Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
d. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann. LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin		

Die Fragestellung 1 ist missverständlich formuliert im Hinblick auf die Zulassung von Bempedoinsäure. Unter die Zulassung können keine Patienten fallen, „...bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.“ Fragestellung 1 zielt offenbar auf Patienten, „bei denen zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen und maximal verträglichen Statindosierungen weitere medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.“ Andernfalls würde Fragestellung 1 im Widerspruch zur Zulassung stehen.

Bei beiden Fragestellungen müsste es statt „...diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft (bzw. ausgeschöpft) ...“ korrekt lauten: „...diätetische Optionen zur LDL-Cholesterin-Senkung nicht ausgeschöpft (bzw. ausgeschöpft) ...“, da die Zulassung von Bempedoinsäure sich auf Patienten beschränkt, bei denen die LDL-C-Zielwerte mit maximal verträglichen Statindosen oder ggfs. mit anderen lipidsenkenden Therapien nicht erreicht werden.

Die Formulierung der Fragestellungen impliziert eine auf bestimmte LDL-C-Zielwerte ausgerichtete Therapie, ohne dass der G-BA konkrete Zielwerte formuliert. Es ist zu vermuten, dass er sich hierbei an Zielwerten orientiert, wie sie in aktuellen Leitlinien formuliert sind, bspw. in der ESC/EAS-Leitlinie 2019 (6). Ausgehend von einer Titrationsstrategie ist die vorgegebene ZVT plausibel, obgleich Anionenaustauschern in der Praxis keine Bedeutung zukommt.

Die Titrationsstrategie basiert auf der These, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso stärker gesenkt wird, je größer die absolute LDL-Senkung ist, und stützt sich v. a. auf epidemiologische Daten. Allerdings ist bislang in Studien unzureichend belegt, dass die kardiovaskuläre Mortalität oder Gesamtmortalität durch Erreichen bestimmter LDL-C-Zielwerte gesenkt wird. Die Strategie der festen Dosis („fire-and-forget“) spricht sich deshalb dafür aus, zur kardiovaskulären Prävention nur Medikamente einzusetzen, für die in Studien ein klinischer Nutzen nachgewiesen wurde.

Unter den in Fragestellung 1 genannten Lipidsenkern besteht neben Statinen nur für Ezetimib ein – wenn auch geringer Effekt – auf kardiovaskuläre Endpunkte (nach IMPROVE-IT (7)). Aus Sicht einer „fire-and-forget“-Strategie sollte die ZVT somit die Gabe von Ezetimib beinhalten, zusätzlich zur Statintherapie in Standarddosis (z. B. Simvastatin 40 mg) in beiden Studienarmen. Aufgrund der marginalen Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte ist jedoch durch das Fehlen einer additiven Ezetimib-Gabe keine klinisch relevante Veränderung der Studienergebnisse zu erwarten.

Eingeschlossene Studien

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden folgende Studien vorgelegt:
[IQWiG Dossierbewertung, S. 4–5, 10–11, 14, 38–54]

Fragestellung 1

- CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM

Die Studie CLEAR SERENITY (Bempedoinsäure bei Statintoleranz, n = 345) wird sowohl vom pU als auch vom IQWiG nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die Studiendauer von 24 Wochen eine Langzeitbehandlung nicht adäquat abbildet.

Fragestellung 2

- Es werden keine Studien durch den pU vorgelegt.

Fragestellung 1: Studiendesign und Endpunkte

Die beiden zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM weisen ein ähnliches Studiendesign auf. Sie werden deshalb im Folgenden gemeinsam beschrieben:

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Bempedoinsäure mit Placebo im Verhältnis 2:1, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Therapie

Studiendauer

- Screening bis 4 Wochen (CLEAR HARMONY) bzw. 5 Wochen (CLEAR WISDOM), Behandlung 52 Wochen, Nachbeobachtung 30 Tage
- bei der Studie CLEAR WISDOM erfolgte außerdem eine Placebo Run-in-Phase (4 Wochen)

Studienpopulation

- 2230 (CLEAR HARMONY) bzw. 779 (CLEAR WISDOM)

Ein-/Ausschlusskriterien

Einschluss erwachsener Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie [HeFH] oder atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung [ASCVD]) und erhöhten LDL-C Werten (≥ 70 mg/dl) unter maximal tolerierter lipidsenkender Therapie. Zu ASCVD zählen KHK, pAVK, anamnestisch Zustand nach Insult, zusätzlich in der Studie CLEAR WISDOM auch Carotis-Eingriffe oder -Stenose > 70 %.

Dosierung

- Bempedoinsäure 180 mg oder Placebo einmal täglich oral als Tablette

Lipidsenkende Hintergrundtherapie

Fortführung der lipidsenkenden Therapie in stabiler Dosierung. Bei Überschreiten definierter LDL-C-Schwellenwerte (> 170 mg/dl und ≥ 25 % erhöht gegenüber Studienbeginn) ab Woche 24 Anpassung der Hintergrundtherapie (Dosisanpassung oder Hinzunahme neuer Wirkstoffe) im Sinne einer Rescue-Therapie erlaubt.

Primäre Endpunkte

- Sicherheit (CLEAR HARMONY)
- Änderung des LDL-C-Wertes zu Woche 12 (CLEAR WISDOM)

Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse werden in beiden Studien unter den Sicherheitsaspekten analysiert und sind damit nicht als primäre Outcome-Variablen zu werten (8;9).

Patientencharakteristika

In beiden Studien sind die Patientencharakteristika zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientencharakteristika

	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Intervention	Kontrolle	Intervention	Kontrolle
LDL-C	96,3 mg/dl	95,0 mg/dl	113,0 mg/dl	112,5 mg/dl
TG	126,3 mg/dl	122,5 mg/dl	139,3 mg/dl	143,0 mg/dl
ASCVD	97 %	98 %	95 %	94 %
Zustand nach Myokardinfarkt	50 %	43 %	50 %	49 %
Diabetes	29 %	29 %	30 %	32 %
eGFR 60–90 l/min	64 %	63 %	65 %	64 %

LDL-C: LDL-Cholesterin; TG: Triglyceride; ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 3: Lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn

	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Intervention	Kontrolle	Intervention	Kontrolle
Statin	99,9 %	100 %	90 %	88,7 %
Ezetimib	7,7 %	7,5 %	6,5 %	7,8 %

Tabelle 4: Statin-Dosierungen zu Studienbeginn

	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Intervention	Kontrolle	Intervention	Kontrolle
kein Statin/ niedrige Dosis	7 %	7 %	15 %	16 %
moderate Dosis	43 %	44 %	32 %	32 %
hohe Dosis	50 %	50 %	53 %	53 %

Tabelle 5: zusätzliche Lipidsenker/Dosiserhöhung ab Woche 24

	CLEAR HARMONY		CLEAR WISDOM	
	Intervention	Kontrolle	Intervention	Kontrolle
gesamt	8,4 %	9,6 %	9,8 %	9,3 %
Statin	6,8 %	8,4 %	7,5 %	7,0 %

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Nach Einschätzung des IQWiG sind die beiden durch den pU vorgelegten Studien zur Nutzenbewertung ungeeignet, da keine Umsetzung einer ZVT erfolgte. Für den überwiegenden Anteil der Patienten in den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM waren bei Studienbeginn nicht alle Optionen zur Lipidsenkung im Sinne der Fragestellung 1 des G-BA ausgeschöpft. So erhielten nur etwa die Hälfte der Patienten eine hohe Statindosis und weniger als 8 % der Patienten Ezetimib. In der Studie CLEAR WISDOM hatten 6 % der Patienten zu Studienbeginn keinerlei lipidsenkende Therapie. Es ist unklar, ob diese Medikation tatsächlich der maximal tolerierten Therapie entsprach, da keine Algorithmen festgelegt waren und keine Dokumentation individueller Gründe durch die Prüfärzte vorliegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 12–14]

Während bei den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM im Interventionsarm eine Therapieeskalation durch die Gabe von Bempedoinsäure erfolgte, wurde im Vergleichsarm die lipidsenkende Hintergrundtherapie bis zu Woche 24 unverändert fortgeführt und danach nur bei einer weiteren Verschlechterung der LDL-C-Werte angepasst (siehe oben). Diese Rescue-Therapie erhielten im Vergleichsarm lediglich 9 % (CLEAR WISDOM) bzw. 10 % (CLEAR HARMONY) der Patientinnen und Patienten. Dabei wurden überwiegend Statine eingesetzt, sehr selten (< 1 %) andere Lipidsenker wie Ezetimib. Für einen adäquaten Vergleich wäre es nach Einschätzung des IQWiG erforderlich gewesen, im Kontrollarm die lipidsenkende Therapie individuell über den gesamten Studienverlauf zu optimieren.

Wie oben dargestellt, ist die Kritik des IQWiG bezüglich der ZVT schlüssig, wenn eine Titrationsstrategie zugrunde gelegt wird. Auch im Sinne einer „fire-and-forget“-Strategie ergeben sich Zweifel an der Umsetzung der ZVT, da im Kontrollarm keine Eskalation der Therapie mit Ezetimib erfolgte. Der Einschluss der Studien CLEAR HARMONY/CLEAR WISDOM in die Nutzenbewertung wäre jedoch zu erwägen, da für Ezetimib nur ein geringer Nutzen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse belegt ist und mehr als 93 % (CLEAR HARMONY) bzw. 85 % (CLEAR WISDOM) der Patienten eine moderate oder hochdosierte Statintherapie erhielten.

Endpunkte (Ergebnisse der gepoolten Analysen)

[Dossier pU, Modul 4A, S. 53, 174–175, 273, 344, 416]

prozentuale LDL-C-Änderung

- Woche 12 vs. Baseline: standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) –0,815 (95 % Konfidenzintervall [CI] –0,894 bis –0,737)
- Woche 24 vs. Baseline: SMD –0,623 (95 % CI –0,701 bis –0,546)
- Woche 52 vs. Baseline: SMD –0,445 (95 % CI –0,521 bis –0,368)

Sicherheit

Mortalität

- Bempedoinsäure 19/2009 vs. Kontrolle 4/999: 0,95 % vs. 0,4 %, relatives Risiko (RR) 1,38 (95 % CI 0,47–4,03)

nichttödlicher Myokardinfarkt

- RR 0,56 (95 % CI 0,32–1,00)
 - bei LDL-C \geq 100 mg/dl: RR 0,32 (95 % CI 0,14–0,71)
 - bei LDL-C < 100 mg/dl: RR 1,10 (95 % CI 0,43–2,82)

Im Interaktionstest lag der p-Wert für diesen Subgruppeneffekt bei < 0,05.

Gicht

- RR 3,48 (95 % CI 1,22–9,91)

Harnsäure im Blut erhöht

- RR 3,03 (95 % CI 1,17–7,84)

renale Ereignisse

- RR 2,21 (95 % CI 1,22–4,02)

muskuläre Ereignisse

- RR 1,32 (95 % CI 1,04–1,66)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- RR 2,81 (95 % CI 1,38–5,72)

Therapieabbruch aufgrund von UE

- RR 1,43 (95 % CI 1,12–1,84)

Diabetes mellitus

- RR 0,60 (95 % CI 0,29–1,25)

Folgende Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede in den vergleichenden Studienarmen:

- kardiovaskuläre Mortalität
- koronare Revaskularisation
- Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris
- nichttödlicher Schlaganfall

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Primäres Studienziel und Design der Studie (kurze Behandlungsdauer und begrenzte Patientenzahl) zielen nicht auf patientenrelevante Endpunkte wie insbesondere Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität. Die LDL-C-Senkung ist hierfür eine unzureichende Surrogatvariable. In Hinblick auf die LDL-C-Senkung fällt zudem eine deutliche Verringerung der Wirkung von Woche 12 hin zu Woche 52 auf. Nichttödliche Herzinfarkte wurden in der Gesamtpopulation grenzwertig signifikant gesenkt. Die vorgelegten Studien waren jedoch nicht daraufhin gepowert, signifikante Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zu erfassen. Die Aussagekraft eines grenzwertig signifikanten Ergebnisses ist deshalb kritisch zu sehen. In der Subgruppe mit Baseline LDL-C \geq 100 mg/dl bestand eine signifikante Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte, hier ist allerdings die erhöhte Unsicherheit einer Subgruppenanalyse zu bedenken.

Wenn ausgehend von einer „fire-and-forget“-Strategie die gepoolten Daten der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe oben), stehen insgesamt einem unsicheren Zusatznutzen erhöhte Risiken gegenüber:

- signifikant mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE

- signifikant häufiger erhöhte Harnsäure im Blut und Symptome einer Gicht
- signifikant häufiger renale Ereignisse
- numerische Zunahme von Todesfällen

Aus dem vorgelegten Dossier des pU ist nicht ersichtlich, welcher Art die vermehrt dokumentierten „renalen Ereignisse“ sind und in welchem Ausmaß sich bei diesen die Nierenfunktion verschlechtert. Bei der Studie CLEAR HARMONY zeigt sich ein nichtsignifikanter Trend zu einem Kreatinin-Anstieg unter Bempedoinsäure (9). Eine Metaanalyse, die fünf andere Phase-II- und Phase-III-Studien einschließt, findet einen geringen, aber signifikanten Kreatinin-Anstieg unter Bempedoinsäure (MD 0,04 (95 % CI 0,03–0,05)) (10). Diese Hinweise erscheinen insbesondere relevant in Hinblick auf eine potenziell langjährige Anwendung bei Dyslipidämie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung 1

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann. Die AkdÄ hält die Einschätzung des IQWiG unter den Prämissen der Zielwertstrategie für schlüssig.

Aus Sicht der „fire-and-forget“-Strategie könnten die Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM – mit oben genannten Einschränkungen – zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Dabei stünde einem unsicheren Zusatznutzen einer Subgruppe (Reduktion nichttödlicher Herzinfarkte bei Baseline LDL-C ≥ 100 mg/dl) ein deutliches Risiko für unerwünschte Wirkungen gegenüber.

Fragestellung 2

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Population auch keinen Zusatznutzen beansprucht, weil er keine geeigneten Daten vorlegen kann.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Bempedoinsäure zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei beiden Fragestellungen **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; CIR0000000000000625.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. guidance.nice.org.uk/cg181. Published date: July 2014. Stand: September 2016.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf (letzter Zugriff: 19. Februar 2021). Berlin, 11. Februar 2020.
5. Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Nilemdo 180 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2020.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.
8. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al.: Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial (Supplement 1, study protocol). JAMA 2019; 322: 1780-1788.
9. Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al.: Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol (Supplement). N Engl J Med 2019; 380: 1022-1032.
10. Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F et al.: Effect of bempedoic acid on serum uric acid and related outcomes: A systematic review and meta-analysis of the available phase 2 and phase 3 clinical studies. Drug Saf 2020; 43: 727-736.