

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Bempedoinsäure/Ezetimib 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/Ezetimib (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1031,

Auftrag: A20-91, Version 1.0, Stand: 28.01.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4117/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bempedoinsaeure-Ezetimib-D-602.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-11-01-D-602:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/605/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	5
Eingeschlossene Studien	6
Fragestellung 1	6
Fragestellung 2.....	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fragestellung 1	7
Fragestellung 2.....	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis.....	8

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 kardiovaskulärer Ereignisse, 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.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an. Die molekulare Zielstruktur ist der Steroltransporter Niemann-PickC1-Like 1 (NPC1L1). Die Hemmung der Cholesterinresorption durch Ezetimib verringert den LDL-C-Wert im Plasma (5).

Die Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib 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 bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie zusätzlich zu Ezetimib die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Zielwerte mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, 6]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure/Ezetimib

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/Ezetimib gemäß Zulassung adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin bei Patientinnen und Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statindosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen oder bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.

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/Ezetimib. 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 zusätzlich zu Ezetimib 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/Ezetimib sich auf Patienten beschränkt, bei denen die LDL-C-Zielwerte mit maximal verträglichen Statindosen zusätzlich zu Ezetimib 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 die Gesamtmortalität durch Erreichen bestimmter LDL-C-Zielwerte gesenkt werden. 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. 7–8]

Fragestellung 1

Es werden – auch nach eigener Einschätzung des pU – keine geeigneten Studien vorgelegt. Ergänzend wird durch den pU die Zulassungsstudie 1002FDC-053 dargestellt.

In der vierarmigen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie wurden 381 Patienten 2:2:2:1 randomisiert zur Fixkombination Bempedoinsäure 180 mg/Ezetimib

10 mg, Bempedoinsäure 180 mg, Ezetimib 10 mg und Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung [ASCVD], mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [HeFH], die unter maximal tolerierter Statindosis LDL-C-Werte über 100 mg/dl (manifeste ASCVD/HeFH) bzw. 130 mg/dl (mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren) aufwiesen. Die Studiendauer betrug 12 Wochen.

Fragestellung 2

Es werden keine Studien durch den pU vorgelegt.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Das IQWiG und der pU betrachten übereinstimmend die Studie 1002FDC-053 als ungeeignet. Die Nichtberücksichtigung ist auch aus Sicht der AkdÄ sachgerecht. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8–9]

Sowohl die Studiendauer als auch der Umfang der Studienpopulation sind für patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet ungeeignet. Von den 382 randomisierten Patienten wurden 81 Patienten aufgrund von Unregelmäßigkeiten aus der primären Analyse ausgeschlossen, die sich somit lediglich auf 301 Patienten bezog.

Konsistent hierzu wurden als Endpunkte der Studie lediglich die prozentuale Senkung des LDL-C-Wertes sowie anderer Lipidparameter festgelegt. Die LDL-C-Senkung ist ein unzureichender Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte wie insbesondere Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität.

Die eingeschlossenen Patienten entsprechen nicht dem Anwendungsgebiet der Fixkombination Bempedoinsäure/Ezetimib entsprechend den Zulassungsbeschränkungen: Nur ca. 1,4 % der eingeschlossenen Patienten waren mit Ezetimib vorbehandelt. Zudem bestehen Zweifel, dass begleitend eine maximal tolerierte Statintherapie erfolgte. In den einzelnen Gruppen erhielten zwischen 30,7 % und 38,4 % der Patienten kein Statin, ohne dass eine solche „absolute Statinintoleranz“ genau definiert wird.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung 1

Obwohl der pU selbst beschreibt, dass keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorliegen, leitet er für Fragestellung 1 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Dies ist aus Sicht des IQWiG nicht sachgerecht.

Fragestellung 2

Das IQWiG sieht in Übereinstimmung mit dem pU den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Studiendaten vorliegen.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Bempedoinsäure/Ezetimib zusätzlich zu einer Diät und ggf. in Kombination mit einem

Statin bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei beiden Fragestellungen **nicht belegt** ist, da keine geeigneten Studienergebnisse vorliegen.

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 "Nustendi 180 mg/10 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.