

DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



D-A-CH-Gesellschaft Prävention von
Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Lipide, Diabetes, Hochdruck,
Adipositas und Lebensstil
in Klinik und Forschung

DDG

Deutsche Diabetes Gesellschaft

DG&M

Deutsche
Gesellschaft für
Innere Medizin



Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Hormone und Stoffwechsel



DGFF

Wissen, was zählt –
für Herz und Gefäße

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

Bempedoinsäure NILEMDO®
primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Projektnummer A20-92, Vers. 1.0
IQWiG Bericht Nr. 1033 vom 28. Januar 2021
Vorgangsnummer 2020-11-01-D-601

und

Bempedoinsäure/Ezetimib NUSTENDI®
primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Projektnummer A20-91, Vers. 1.0
IQWiG Bericht Nr. 1031 vom 28. Januar 2021
Vorgangsnummer 2020-11-01-D-602

Letzte Aktualisierungen 01.02.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Medizinischer Standard	3
2. Stand des Wissens zur Bempedoinsäure	4
3. Dossier und Bewertung von Bempedoinsäure/Ezetimib	4
3.1. <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>	4
3.2. <i>Studien mit Bempedoinsäure</i>	4
3.3. <i>Endpunkte</i>	5
3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung	
3.3.2. Nebenwirkungen	
3.4. <i>Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</i>	5
3.5. <i>Bericht des IQWiG</i>	5
3.6. <i>Ausmaße des Zusatznutzens</i>	6
3.7. <i>Zur Studiendauer</i>	6
3.8. <i>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</i>	7
4. Schlussfolgerung und Ausblick	8
5. Weiterer „Medical Need“	8
6. Relevanz und klinische Bedeutung	9
7. Empfehlung:	9
8. Literatur	9
9. Autoren	11

1. Medizinischer Standard

Die Rolle von LDL-Cholesterin (LDL-C) als kausaler Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD) wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und kardiovaskulärem Tod, ist wissenschaftlich unumstritten und stützt sich auf folgende Belege [1]:

- Genetik [2]: die Erkrankung der Familiären Hypercholesterinämie demonstriert anschaulich, dass eine monogene Erhöhung des LDL-C ausreichend ist, um schwere prämaturne ASCVD zu verursachen. Genetische Studien und Mendel'sche Randomisierungen belegen die Bedeutung von geringgradigen und polygenen LDL- Erhöhungen [3]. Auch Varianten der ATP-Citrat-Lyase (ACLY), der Zielstruktur der Bempedoinsäure, sind mit erhöhtem LDL-C und ASCVD Risiko assoziiert [4].
- Molekular- und Zellbiologie [2]: Molekularen und zellbiologische Daten beweisen die ursächlichen pathogenen Effekte von LDL-C. Ohne LDL-C ist die Entstehung von klassischen (oder typischen) atherosklerotischen Plaques nicht möglich, d.h. LDL-C ist ausreichend und notwendig für die Pathogenese von ASCVD.
- Epidemiologie [3]: Epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend ein Anstieg des ASCVD Risikos mit Dauer und Höhe der LDL-C Exposition.
- Interventionelle Studien [2]: Einer Hochregulation der hepatischen LDL-Rezeptoren führt zu einer stärkeren Aufnahme von LDL-C aus dem Plasma. Dies ist die Endstrecke der pharmakologischen Wirkung von Statinen, Ezetimib, PCSK9-Hemmern und Bempedoinsäure. Zahlreiche randomisiert kontrollierte Studien (RCT) belegen, dass therapeutische Interventionen, die zu einer Steigerung der LDL-Rezeptor vermittelten Aufnahme von LDL-C aus dem Plasma führen, das Risiko von ASCVD senken. Dabei korreliert die Risiko-Reduktion mit dem erreichten LDL-C Wert ohne untere Grenze der Wirksamkeit, d.h. je stärker die LDL-C Senkung desto niedriger das ASCVD Risiko. Die Risiko-Reduktion ist über Jahrzehnte dokumentiert [5, 6].

Fazit: LDL-C ist als kausaler Risikofaktor für ASCVD ein valider Parameter zur Beurteilung des Nutzens einer medikamentösen Therapie, vergleichbar z. B. mit dem Blutdruck. Diese Einschätzung entspricht der Bewertung der European Medicines Agency: "A relative reduction in LDL-C level is acceptable as a primary efficacy endpoint in patients with primary hypercholesterolemia" [7]. Der LDL-C senkenden Wirkung von Bempedoinsäure +/- Ezetimib muss daher eine zentrale Bedeutung im Rahmen der Nutzenbewertung zukommen.

Angesichts der Bedeutung der kardiovaskulären Erkrankungen als nach wie vor auch bei uns führende Todesursache, ist nach einer Vielzahl nationaler und internationaler Evidenz - basierter Leitlinien zur Behandlung erhöhter LDL- Cholesterin-Konzentrationen die 2019 ESC/EAS Leitlinie am aktuellsten [1]. Kern ist die Empfehlung von Maßnahmen zur Unterschreitung von LDL-C- Zielwerten, die sich nach dem globalen Risiko für eine kardiovaskuläre Komplikation richten. Die Zielwerte wie z.B. LDL-C < 70 mg/dl oder < 55 mg/dl bei hohem bzw. sehr hohem Risiko, sind meist nur zu erreichen, wenn zusätzlich zur Einhaltung eines gesunden Lebensstils pharmakologische lipidsenkende Maßnahmen angewandt werden. Daten zur Versorgungsforschung weisen nach, dass nur für einen Bruchteil der Patient*innen der zugehörige Zielwert erreicht wird [8, 9]. Zu den Ursachen gehören eingeschränkte Wirkungen oder Verträglichkeit LDL-C- senkender Medikationen und geringere Kosteneffektivität invasiverer Therapien.

Mit der im jetzigen Nutzenbewertungsverfahren in Rede stehenden Bempedoinsäure liegt als Monosubstanz oder in Fixkombination mit dem Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib ein neuer oral verfügbarer Wirkstoff zur LDL-C- Senkung vor. Bempedoinsäure hemmt im Stoffwechselweg, in dem auch die allgemein anerkannten Statine wirken, die zelluläre Synthese von Cholesterin und bewirkt mit der daraus resultierenden vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren einen erhöhten Abbau von LDL im Plasma. Mit Hemmung der ATP-Citrat-Lyase wirkt Bempedoinsäure auf einer früheren Stufe des Stoffwechselweges der Cholesterinsynthese als die Statine. Bempedoinsäure ist ein sogenanntes „Prodrug“ und bedarf der Aktivierung durch das in Leberzellen exprimierte Enzym Very-long-chain acyl-CoA synthetase 1 (ACSVL1). Die Abwesenheit von ACSVL1-Aktivität in der Muskulatur bedingt, dass der Wirkstoff im Unterschied zu Statinen keine direkten metabolischen Auswirkungen in Muskelzellen haben kann. Zur Wirkung von Bempedoinsäure auf den Lipidstoffwechsel liegen die Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien vor. Aus den Daten einer aktuellen Metaanalyse aus 13 Studien ergibt sich bei einer gleichzeitig bestehender Statin-Behandlung oder Therapie mit Ezetimib ein LDL- senkendes Potential zwischen 18% und über 30% [10].

2. Stand des Wissens zur Bempedoinsäure

Bempedoinsäure ist unter dem Handelsnamen Nilemdo® zur Anwendung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Dies gilt adjuvant zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

Bempedoinsäure ist zugelassen als fixe Kombination mit 10 mg Ezetimib unter dem Handelsnamen Nustendi® zur Anwendung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie unter den oben genannten Voraussetzungen und bei Patient*innen, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

3. Dossier und Bewertung von Bempedoinsäure/Ezetimib

3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie gilt eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bzw. PCSK9 Hemmer oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie:

Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht ist eine Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie schwierig, da diese nicht der allgemeinen Praxis entspricht und nicht gemeinhin als Standard gilt.

3.2. Studien mit Bempedoinsäure

Die Effektivität einer LDL-C Senkung als Monotherapie und zusätzlich zu allen verfügbaren oralen LDL-C senkenden Therapien sowie die Sicherheit und die Verträglichkeit wurden in 10 Phase II – und 5 Phase III Studien nachgewiesen.

3.3. Endpunkte

3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung

Das Ausmaß der LDL- C- Senkung in Studien des CLEAR- Studienprogramms (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL Inhibiting Regimen) ist in Abb. 1 zusammengefasst.

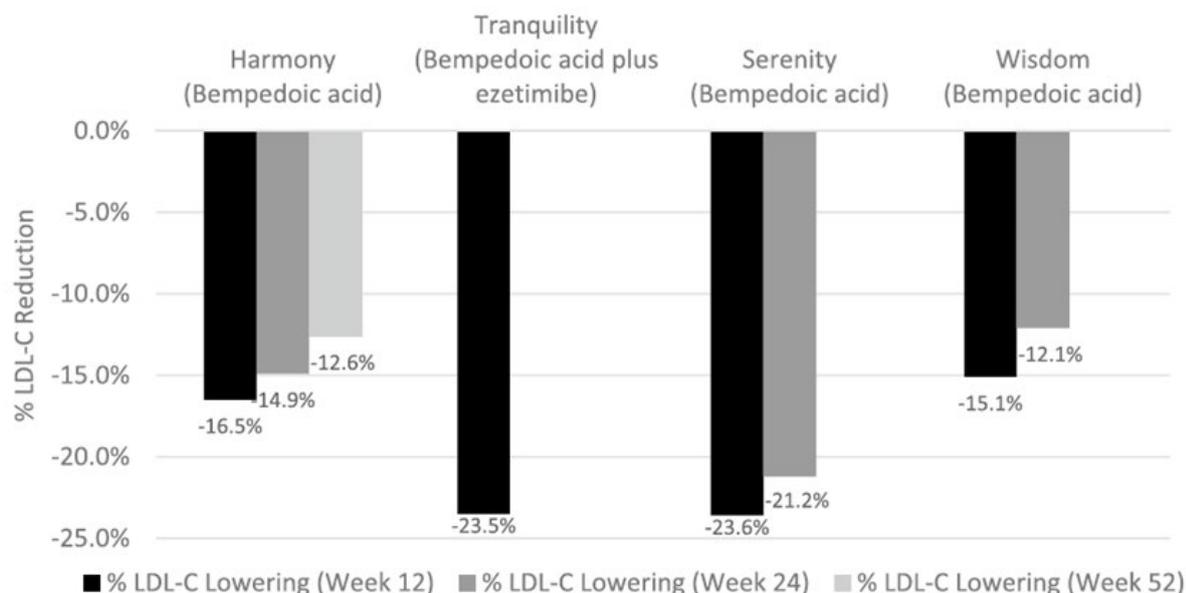


Abb.1

Prozentuale LDL-C Senkungen nach 12-, 24-, und 52 Wochen in den CLEAR - Studien mit 180 mg Bempedoinsäure [10]

3.3.2. Nebenwirkungen

Während in Metaanalysen der klinischen Studien schwerwiegende und allgemein unerwünschte Ereignisse unter Bempedoinsäure gegenüber Placebo als nicht signifikant beschrieben werden [11, 12], geben mögliche Myalgien, Harnsäure- und Kreatinin-Erhöhungen sowie ein möglicher geringer Hb-Abfall Anlass zu entsprechender Berücksichtigung in den Fachinformationen. Im Gegensatz zur Therapie mit Statinen (Blutzuckererhöhungen möglich) kommt es bei Bempedoinsäure eher zu einer Absenkung des Blutzuckers. Wie bei Statinen findet sich auch bei Bempedoinsäure eine signifikante Reduktion des CRP-Wertes.

3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Die Studien im CLEAR-Studienprogramm entsprechen üblichen internationalen Standards und enthalten darüber hinaus auch explizit Daten von in Deutschland eingeschlossenen Teilnehmern.

3.5. Bericht des IQWiG

Zur Fragestellung für Patient*innen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und zur Fragestellung für die zweite Gruppe von Patient*innen, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur

Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, erkennt das IQWiG im vorgelegten Dossier des Pharmazeutischen Unternehmens keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure/Ezetimib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Damit ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure/Ezetimib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die beiden wesentlichen Gründe sind:

- Nicht alle vorgelegten Studien erfüllen das Kriterium einer Mindestdauer von 12 Monaten.
- Die Vorgaben für eine in den Studien angewandte zweckmäßige Vergleichstherapie sind nicht erfüllt.

3.6. Ausmaße des Zusatznutzens

Die vom IQWiG angeführten formalen Gründe für die Nichteignung der Bempedoinsäure - Studien als Beleg für die beantragten Indikationen sind aus präventivmedizinischer Sicht kritisch zu bewerten.

3.7. Zur Studiendauer

Eine Studiendauer von weniger als 12 Monaten erfüllt durchaus die Anforderungen für die Ableitung des Zusatznutzens der ausgewiesenen LDL- Cholesterin-Senkung. Mindestens vier Wochen nach Beginn einer Bempedoinsäure - Behandlung ist das mögliche Ausmaß der LDL- C-senkenden Effektes nachvollziehbar ablesbar [13] (Abb. 2).

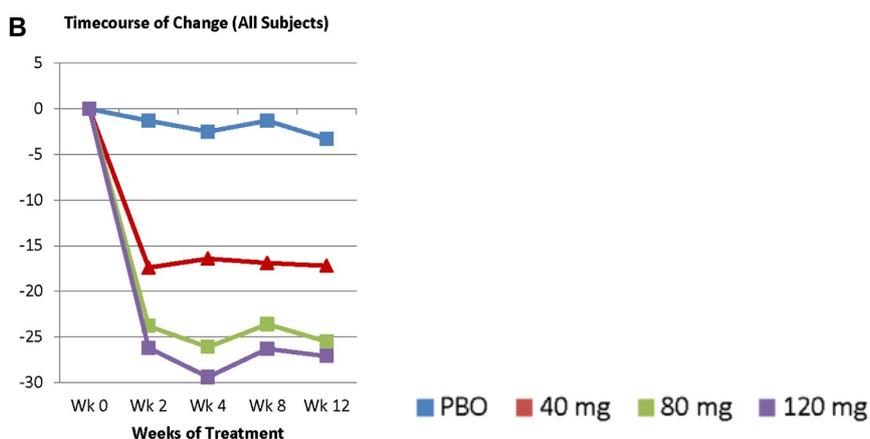


Abb. 2

Zeitverlauf der LDL-C- Senkung unter Bempedoinsäure gegenüber Placebo bei Patienten mit Hypercholesterinämie [13].

Daten zu Wirkungen und Verträglichkeit der Behandlung mit Bempedoinsäure über 12 Monate liegen darüber hinaus mit der CLEAR- Harmony Studie vor [14]. Damit ist auch ohnehin das vom IQWiG angegebene Kriterium der Mindestdauer in einer hochrangig publizierte randomisierten kontrollierten Studie erfüllt.

LDL-C Senkung von Statinen oder Bempedoinsäure, alleine oder in Kombination mit Ezetimib kann bereits nach etwa einer Woche beurteilt werden und bleibt über die Zeit konstant (vgl. Abb. 2, IQWiG-Berichte – Nr. 1033) [15]. Auch nach Einschätzung der European Medicines Agency kann bei bekanntem Wirkmechanismus die LDL-C Senkung nach 3 Monaten beurteilt werden [7]. Es gibt keine pharmakologische Rationale zur Betrachtung der LDL-C Senkung nach einem Jahr.

Fazit: Auch die Studien zur LDL-C Senkung mit Bempedoinsäure +/- Ezetimib mit einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen müssen zur Beurteilung des Nutzens betrachtet werden.

3.8. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

Die zVT seitens des IQWiG sind u.a eine „maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern“ oder ggf. „Evolocumab oder LDL-Apherese...bei therapierefraktären Verläufen“.

Zu Beginn des Studienprogramms von Bempedoinsäure war Ezetimib laut G-BA nicht medizinischer Standard. Zudem haben bis heute Ezetimib und insbesondere Anionenaustauscher keine wirkliche Versorgungsrelevanz, Ezetimib < 5% in der Verschreibung, Anionenaustauscher sind kaum mehr existent. Damit sind diese Substanzen gegenwärtig kein Standard in der Versorgung.

Damit steht das in der IQWiG – Stellungnahme zugrunde gelegte Kriterium für eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Widerspruch zum Kriterium der allgemeinen Praxis von Maßnahmen. Aus publizierten „real world“ - Daten zur Erreichung von LDL- Cholesterin- Behandlungszielen ergibt sich konstant, dass nur bei deutlich weniger als einem Drittel der Betroffenen die vom G-BA als zweckmäßig aufgefasste Behandlung vorlag. Danach standen in deutschen Allgemeinpraxen 2,8 % eines Kollektivs von 42,767 Patient*innen unter hochintensiver Statintherapie und der Anteil von Patient*innen mit einer Nicht- Statintherapie, zu der Ezetimib gehört, war mit 1,3 % vernachlässigbar. Hierbei ist diese auch nicht als Bestandteil einer Kombinationstherapie ersichtlich ist [8].

In einer kürzlich publizierten Studie wurde der LDL- C- Zielerreichungsgrad nach 2016 geltenden Leitlinien demjenigen gegenübergestellt, der der Leitlinien - Aktualisierung 2019 entsprach [9]. Die Erhebung in 18 europäischen Ländern einschließlich Deutschlands ergab, dass bei 38% der Patient*innen mit Atherosklerose bedingten Erkrankungen die empfohlene hochintensive Statin-Monotherapie verschrieben war. Die Anwendung einer Kombinationstherapie beschränkte sich auf 9 % für Ezetimib und 1% für PCSK9- Inhibitoren. Insofern erfüllen die im Dossier vorgelegten Studien einen realen Standard zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Die „Vergleichstherapie“ in den vorliegenden Studien mit Bempedoinsäure +/- Ezetimib war bereits durchgehend wesentlich intensiver als die Versorgungsrealität in Deutschland [16]. Weitere Optionen – mit Ausnahme der PCSK9-Antikörper – sind limitiert. Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Verträglichkeit, der geringen LDL-C Senkung, unzureichenden Wirksamkeitsbelegen bzgl. ASCVD und hoher Kosten werden Anionenaustauscher in Deutschland allenfalls in extrem seltenen Einzelfällen eingesetzt und stellen keine praxisrelevante Vergleichstherapie dar [16]. Auch eine Dosis-Steigerung der Statine ist nur mit geringen Effekten assoziiert, eine Verdopplung einer Statin-Dosierung führt zu ca. 6-8% zusätzlicher LDL-C Senkung (kompetitiver Antagonismus an der HMG-CoA Reduktase) bei gleichzeitig überproportionaler Zunahme von UAW [1]. Tatsächlich erreicht nur eine Minderheit der Hochrisiko-Patient*innen in Deutschland ein LDL-C < 70mg/dl, das aktuelle Ziel von <55 mg/dl [1] wird nur sehr selten erreicht (<10%) [16, 17].

Fazit: Die vorliegenden RCT zeigen, dass Bempedoinsäure +/- Ezetimib eine wirksame LDL-C Senkung zusätzlich zu einer adäquaten Vergleichstherapie erreicht, welche wesentlich intensiver ist als die Versorgungsrealität.

Die Studien HARMONY, WISDOM und 1002FDC-053 sind daher geeignet, um den Zusatznutzen von Bempedoinsäure abzuleiten. Vor dem Hintergrund der schlechten LDL-C Senkung in Deutschland unter den vorhandenen Therapien besteht der dringende Bedarf für weitere Therapie-Optionen.

4. Schlussfolgerung und Ausblick

Mit der Bempedoinsäure liegt eine innovative Behandlungsmöglichkeit zur Senkung des LDL-Cholesterins vor. LDL-Cholesterin ist der relevanteste pathogenetische Faktor Atherosklerose bedingter Krankheitskomplikationen. Der Nutzen der LDL-Cholesterin-Behandlung zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist über Jahrzehnte in zahlreichen randomisierten kontrollierten klinischen Studien belegt. Die hierbei bestehende Dosis-Wirkung - Beziehung zwischen Ausmaß der LDL-C-Senkung und Ausmaß verhinderbarer kardiovaskulärer Ereignisse begründet Evidenz-basierte Leitlinien mit der Empfehlung möglichst niedriger Risiko - basierter LDL-C-Zielwerte. Diese werden im Versorgungsalltag aus verschiedensten Gründen nur zu einem kleineren Teil erreicht. Soweit die unzureichende Wirkung und Verträglichkeit der bestehenden Therapiestandards die Einschränkung begründen, liegt mit dem Wirkstoff Bempedoinsäure eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit vor. Die damit verbesserbare Ausschöpfung des präventiven Potentials der LDL-Cholesterin-Behandlung ist präventivmedizinisch ein relevanter Zusatznutzen.

Fazit: Das Vorbringen rein formaler Aspekte ohne Berücksichtigung der dargestellten medizinischen Argumente zur Beurteilung des Zusatznutzens in der IQWiG - Stellungnahme ist aus Sicht der unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften nicht nachvollziehbar.

5. Weiterer „Medical Need“: Statin-assoziierte Beschwerden sind ein häufiges klinisches Problem mit limitierten Therapie-Optionen

Beschwerden unter Statin-Einnahme, insbesondere Statin-assoziierte Muskelschmerzen, sind häufig (bis zu 10%)[18]. Die betroffene Patientengruppe ist groß und durch hohes ASCVD Risiko bei nicht-kontrolliertem Cholesterin und hohem Ressourcen-Verbrauch im Gesundheitswesen charakterisiert. Ihre Behandlung mit den zugelassenen LDL-senkenden Therapien ist sehr schwierig. Es besteht daher ein großer Bedarf für neue LDL-C senkende Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Eine Besonderheit von Bempedoinsäure besteht darin, dass es sich um ein Pro-Drug handelt, dessen aktivierendes Enzym nicht im Skelettmuskel exprimiert wird. Auf dem Boden dieser spezifischen Pharmakologie unterscheidet sich das Studien-Programm zu Bempedoinsäure insofern wesentlich von allen früheren Zulassungs-Studien lipidsenkender Substanzen, als dass gezielt die komplexe Patientengruppe mit Statin-assoziierten Beschwerden eingeschlossen und untersucht wird [12].

CLEAR SERENITY und CLEAR TRANQUILITY demonstrieren eine Verträglichkeit von Bempedoinsäure bei Patient*innen mit Statin-assoziierten Beschwerden (on der Literatur als „Statin-Intoleranz“ bezeichnet) auf Plazebo-Niveau. Diese Alleinstellung der Bempedoinsäure betrifft spezifisch auch Statin-assoziierte muskuläre Beschwerden.

Fazit: Die vorliegenden RCT zeigen, dass Bempedoinsäure +/- Ezetimib bei Patient*innen mit Statin-assoziierten Beschwerden wirksam das LDL-C senkt. Die LDL-C Senkung durch Bempedoinsäure +/- Ezetimib ist stärker bei Patient*innen ohne bzw. mit geringer Statin-Behandlung ausgeprägt. Dabei ist die Verträglichkeit in dieser relevanten und komplexen Population mit Placebo vergleichbar. Der Nutzen der Bempedoinsäure für diese Patientengruppe ist besonders groß. Bempedoinsäure +/- Ezetimib stellt daher eine sehr wichtige neue Therapie-Option für Patient*innen mit Statin-assoziierten Beschwerden dar, für die aktuell nur sehr limitierte und dabei Kosten-intensiven (z.B. PCSK9-Hemmer, Apherese) Therapieoptionen bestehen.

6. Relevanz und klinische Bedeutung von Kosten, oraler Therapie und Kombinationspräparaten

Die Insuffizienz der vorhandenen Medikamente in der Population der Patient*innen mit sehr hohem ASCVD Risiko eine Leitlinien-gerechte LDL-C Senkung zu erreichen belegt die Notwendigkeit für neue Therapieoptionen [16, 17].

Der Einsatz von PCSK9-Antikörpern ist durch die Vorgaben des Verordnungsausschluss, die subkutane Applikation und die sehr hohen Therapiekosten in der Praxis der Patientenversorgung stark limitiert. Daher besteht dringender Bedarf für orale Therapien mit geringeren Kosten.

Die Evidenz-basierte Therapie der Fettstoffwechselstörungen erfordert eine individualisierte Kombinationstherapie, analog dem Vorgehen im Rahmen der Therapie der arteriellen Hypertonie oder des Diabetes mellitus. Klinische Daten aus der Therapie der arteriellen Hypertonie und der Lipid-Senkung zeigen, dass Kombinations-Präparate die Einnahmetreue und die Wirksamkeit erheblich verbessern [16, 19]. Daher ist es von großer praktischer Bedeutung, weitere Kombinationspräparate zur Lipid-Senkung einsetzen zu können.

7. Empfehlung:

Aus Sicht der unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften besteht ein großer Bedarf für die neue Substanz Bempedoinsäure und ihrer Kombinationstablette aus Bempedoinsäure + Ezetimib zur oralen LDL-C Kontrolle bei Hochrisiko-Patient*innen. Auf Grund der sicheren, einfachen, gut verträglichen und effektiven LDL-C-Senkung durch diese Substanz und des Medical Needs mehr Patient*innen in die empfohlenen Zielbereiche zu bekommen, besteht zurzeit aus Sicht der Fachgesellschaften ein **Anhalt für einen relevanten Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen**.

8. Literatur

[1] 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 2019;41(1):111-88. DOI: **doi: 10.1093/eurheartj/ehz455; PMID: 31504418**

[2] Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2020;41(24):2313-30. DOI: **10.1093/eurheartj/ehz962; PMID: 32052833**

[3] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus

- statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-72. DOI: **10.1093/eurheartj/ehx144** PMID: **28444290**; PMID: **28444290**
- [4] Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380(11):1033-42. DOI: **10.1056/NEJMoa1806747**; PMID: **30865797**
- [5] Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396(10263):1637-43. DOI: **10.1016/S0140-6736(20)32332-1** PMID: **33186535**; PMID: **33186535**
- [6] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405. DOI: DOI: **10.1016/S0140-6736(14)61368-4**; PMID: **25579834**
- [7] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online] [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.pdf. 2016. DOI: PMID:
- [8] Marz W, Dippel FW, Theobald K, et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 2018;268:99-107. DOI: **10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020**; PMID: **29197254**
- [9] Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2020. DOI: **10.1093/eurjpc/zwaa047**; PMID: **33580789**
- [10] Niman S, Rana K, Reid J, et al. A Review of the Efficacy and Tolerability of Bempedoic Acid in the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20(6):535-48. DOI: **10.1007/s40256-020-00399-w**; PMID: **32166726**
- [11] Dai L, Zuo Y, You Q, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320930585. DOI: **10.1177/2047487320930585**; PMID: **32551969**
- [12] Susekov AV, Korol LA, Watts GF. Bempedoic Acid in the Treatment of Patients with Dyslipidemias and Statin Intolerance. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021. DOI: **10.1007/s10557-020-07139-x**; PMID: **33502687**
- [13] Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(13):1154-62. DOI: **10.1016/j.jacc.2013.05.050** PMID: **23770179**; PMID: **23770179**
- [14] Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380(11):1022-32. DOI: **10.1056/NEJMoa1803917**; PMID: **30865796**
- [15] Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020. DOI: **10.1001/jamacardio.2020.2314**; PMID: **32609313**
- [16] Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol* 2020. DOI: **10.1007/s00392-020-01740-8**; PMID: **32949286**
- [17] Fox KM, Tai MH, Kostev K, et al. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol* 2018;107(5):380-8. DOI: **10.1007/s00392-017-1193-z**; PMID: **29273856**
- [18] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36(17):1012-22. DOI: **10.1093/eurheartj/ehv043**; PMID: **25694464**

[19] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press 2018;27(6):314-40. DOI: [10.1080/08037051.2018.1527177](https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177); PMID: [30380928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30380928/)

9. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

[Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung \(DGK\)](#)

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig (*federführend*)
Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen
Prof. Dr. Wolfgang Koenig, München
Prof. Dr. Ulf Landmesser, Berlin
Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt
Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

[D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.](#)

Prof. Dr. Gerald Klose, Bremen
Prof. Dr. Winfried März, Mannheim

[Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. \(DDG\)](#)

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen
Prof. Dr. Klaus Parhofer, München

[Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie \(DGE\)](#)

Prof. Dr. med. Martin Merkel, Hamburg

[Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen \(Lipid-Liga\) e. V. \(DGFF\)](#)

Dr. med. Anja Vogt, München

[Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin \(DGIM\)](#)

Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg
Prof. Dr. Tilman Sauerbruch, Bonn

[Deutschen Gesellschaft für Nephrologie \(DGfN\)](#)

Prof. Dr. Volker J.J. Schettler, Göttingen (stellv. f. den DGfN Vorstand)