

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bempedoinsäure gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2020 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bempedoinsäure

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	Evolocumab <sup>c</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <sup>d</sup> 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-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist  
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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindeststudiendauer von 12 Monaten herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind***

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung die RCTs CLEAR HARMONY (im Folgenden als Studie HARMONY benannt), CLEAR WISDOM (im Folgenden als Studie WISDOM benannt) und CLEAR SERENITY (im Folgenden als Studie SERENITY benannt). Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Studien HARMONY und WISDOM heran. Die Studie SERENITY stellt der pU lediglich ergänzend dar, da unter anderem die Studiendauer von 24 Wochen eine Langzeitbehandlung nicht adäquat abbilde. Das Vorgehen des pU, die Studie SERENITY nicht in die Nutzenbewertung einzuschließen, ist sachgerecht. Allerdings sind auch die vom pU eingeschlossenen Studien HARMONY und WISDOM für die Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure nicht geeignet.

Bei den Studien HARMONY und WISDOM handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien zum Vergleich von Bempedoinsäure mit Placebo, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (definiert als atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung [ASCVD] oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [HeFH]), deren Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert unter bestehender lipidsenkender Therapie nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Studien HARMONY und WISDOM sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Bempedoinsäure abzuleiten, da die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA nicht umgesetzt ist.

Während bei den Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in beiden Studien eine Therapieeskalation durch die Verabreichung von Bempedoinsäure erfolgte, führten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ihre unzureichende lipidsenkende Hintergrundtherapie fort. Erst ab Woche 24 war unter der Voraussetzung, dass definierte LDL-C-Schwellenwerte ( $> 170$  mg/dl und  $\geq 25$  % erhöht gegenüber Studienbeginn) überschritten wurden, eine Anpassung der Hintergrundtherapie möglich. Damit war im Placeboarm erst nach etwa der Hälfte der Behandlungsdauer und nur bei einer Verschlechterung der bereits zu Studienbeginn unzureichend kontrollierten LDL-C-Werte eine Therapieanpassung im Sinne einer Rescue-Therapie erlaubt. Nach Randomisierung wurde im Vergleichsarm bei lediglich 9 % (Studie WISDOM) bzw. 10 % (Studie HARMONY) der Patientinnen und Patienten eine Anpassung der lipidsenkenden Therapie vorgenommen.

Für einen adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie wäre es erforderlich gewesen, im Placeboarm die lipidsenkende Therapie patientenindividuell zu Beginn der Studienmedikation weiter zu optimieren. Zusätzlich wäre es notwendig gewesen, Anpassungen der unzureichenden lipidsenkenden Therapie über den gesamten Studienverlauf zu erlauben. Eine solche Therapieeskalation war in den Vergleichsarmen der Studien HARMONY und WISDOM jedoch nicht gegeben.

Damit liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind***

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bempedoinsäure gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bempedoinsäure im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bempedoinsäure.

Tabelle 3: Bempedoinsäure – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind <sup>b, c</sup>	Evolocumab <sup>c</sup> oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <sup>d</sup> ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

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-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist  
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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.