

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bempedoinsäure (NILEMDO®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.10.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus Bempedoinsäure	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACL	ATP-Citrat-Lyase
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Atherosklerotische Kardiovaskuläre Erkrankung)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CoA	Coenzym A
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte)
LDL-R	Low Density Lipoprotein Rezeptor (Lipoproteinrezeptor niedriger Dichte)
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bempedoinsäure
Handelsname:	NILEMDO®
ATC-Code:	C10AX15

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16393243	EU/1/20/1425/002	180 mg	28 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bempedoinsäure (NILEMDO®) ist der erste niedermolekulare Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase (ACL)-Inhibitor, der als ein einmal täglich einzunehmendes orales Add-on-Therapeutikum, für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät, zugelassen ist:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4 der Fachinformation) oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist [1].

Bempedoinsäure ist ein Prodrug, das den gleichen Cholesterin-Biosyntheseweg wie Statine beeinflusst, es hemmt jedoch die ACL anstelle der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase). Bempedoinsäure wird hauptsächlich durch das in der Leber und nicht in der Skelettmuskulatur vorkommende Enzym Acetyl-CoA-Synthetase-1 aktiviert. Das Risiko für eine Verstärkung von Muskelbeschwerden mit Bempedoinsäure ist dadurch grundsätzlich reduziert.

Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind verschiedene Formen von Fettstoffwechselstörungen, die durch das Vorliegen von zu hohen Konzentrationen LDL-C im Blut gekennzeichnet sind. Erhöhtes LDL-C gilt als kausale Ursache für die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD) [2]. Das Therapieziel bei der Behandlung von primären Hypercholesterinämien und gemischten Dyslipidämien ist daher die Senkung der Konzentration von LDL-C im Blut. Insbesondere Patienten mit einer vorhergehenden koronaren Herzerkrankung und/oder Diabetes oder familiäre Hypercholesterinämie in der Anamnese, für die ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko besteht, werden zurzeit nicht adäquat therapiert und erreichen daher ihre Zielwerte nicht [3].

Eine Senkung der Konzentration von LDL-C im Blut kann durch verschiedene, sich gegenseitig ergänzende Mechanismen erreicht werden. Zum einen kann die Aufnahme von exogenem Cholesterin aus der Nahrung oder die *de novo* Synthese von endogenem Cholesterin gehemmt werden. Zum anderen kann die Expression und somit die Aktivität des LDL-Rezeptors (LDL-R) erhöht werden. Der LDL-R befindet sich auf der Oberfläche nahezu aller Zelltypen, um die Versorgung der Körperzellen mit dem in den LDL transportierten Cholesterin sicherzustellen. Eine erhöhte LDL-R-Expression bzw. -Aktivität führt zu einer verstärkten Aufnahme von LDL in die Zellen und somit zu einer Senkung der LDL-Konzentration im Blut [4; 5].

Bempedoinsäure (ETC-1002) ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der oralen niedermolekularen ACL-Inhibitoren und bewirkt sowohl eine Hemmung der Cholesterin-Biosynthese als auch eine verstärkte LDL-R-Expression (siehe Abbildung 2-1) [4; 5].

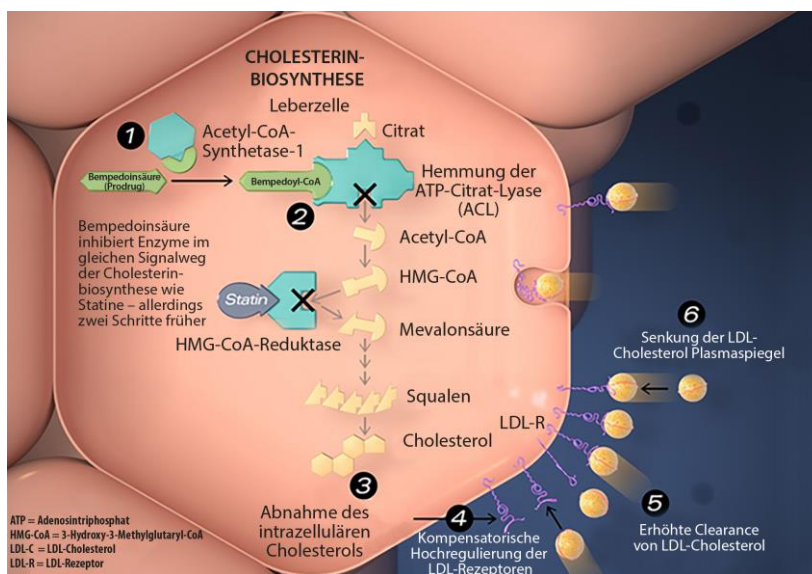


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus Bempedoinsäure

(1) In der Leber wird das Prodrug Bempedoinsäure durch die Acetyl-CoA-Synthetase-1 zu Bempedoyl-CoA aktiviert. (2) Bempedoyl-CoA hemmt die ATP-Citrat-Lyase, ein Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, das die Bildung von Acetyl-CoA aus Citrat katalysiert. (3) Dadurch kommt es zur Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese. (4) Die Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese führt zur kompensatorischen Hochregulierung der LDL-R. (5) Die Hochregulierung der LDL-R führt zur erhöhten Clearance von LDL-C. (6) Das LDL-C wird aus dem Plasma vermehrt in die Leberzellen aufgenommen, wodurch es zu einer Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels kommt. Modifiziert nach [5].

Die Biosynthese von Lipiden beginnt in den Mitochondrien, indem Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) aus dem Metabolismus von nicht-Lipiden (vor allem von Kohlenhydraten und Proteinen aus der Nahrung) mit Oxalacetat zu Citrat kondensiert wird. Das entstandene Citrat wird mit Hilfe eines Transportproteins in das Cytosol transportiert, wo es anschließend – katalysiert durch die ACL – wieder in Acetyl-CoA und Oxalacetat gespalten wird. Das nun frei im Cytosol vorliegende Acetyl-CoA ist der Grundbaustein der *de novo* Synthese von Fettsäuren und Cholesterin. Die ACL nimmt also eine entscheidende Rolle bei der Ausschleusung von beim Katabolismus von Nahrungsmitteln entstehenden C2-Einheiten aus den Mitochondrien ein und besetzt somit eine einzigartige Position zwischen Katabolismus und anabolen Prozessen wie der Biosynthese von Cholesterin. Dabei dient das durch die ACL bereitgestellte Acetyl-CoA nicht nur als Kohlenstoff-Quelle für die Synthese von Fettsäuren und Cholesterin, sondern ist ein wichtiger Sensor, anhand dessen die Zelle das Vorhandensein von ausreichend Nährstoffen und entsprechende metabolische Anpassungen kontrolliert und koordiniert [4; 5].

Neben der Inhibition der ACL interagiert Bempedoinsäure mit der Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK) und erhöht dessen Aktivität. Die AMPK ist ein metabolischer Sensor, dessen Aufgabe darin besteht, Zellen vor ATP-Mangel, einem Energiemangel, zu schützen. Um dies zu erreichen, kann die AMPK durch Phosphorylierung mehrere für die Cholesterin- und Fettsäurebiosynthese verantwortlichen Enzyme (u. a. HMG-CoA-Reduktase und die Acetyl-CoA-Carboxylase) hemmen und somit energieaufwändige Biosynthesen von Lipiden einschränken [4; 5].

Durch die Interaktion mit der ACL als auch mit AMPK übt Bempedoinsäure über zwei voneinander unabhängige Mechanismen einen hemmenden Einfluss auf die Biosynthese von Cholesterin aus.

Zusätzlich zur Hemmung der Cholesterin-Biosynthese über ACL und AMPK führt die Gabe von Bempedoinsäure zu einer erhöhten Expression des LDL-R auf der Oberfläche von Leberzellen. Diese Wirkung wird vor allem durch die Senkung der intrazellulären Cholesterin-Konzentration vermittelt. Wenn Leberzellen über zu wenig eigenes Cholesterin verfügen – beispielsweise aufgrund einer Hemmung der Biosynthese durch Bempedoinsäure – soll so vermehrt von der Leber benötigtes Cholesterin in Form von LDL aus dem Blut aufgenommen werden. Auf molekularer Ebene erfolgt die Wirkung von intrazellulärem Cholesterin auf die Expression des LDL-R über einen Komplex aus einem Protein, das als Cholesterinsensor wirkt, und einem in der Membran des endoplasmatischen Retikulums fixierten Transkriptionsfaktor. Dieser Transkriptionsfaktor wird bei niedrigen Cholesterin-Konzentrationen freigesetzt und initiiert anschließend die LDL-R-Expression [4; 5].

Bempedoinsäure bewirkt in der Leber sowohl eine verringerte Synthese von neuem Cholesterin als auch eine erhöhte Aufnahme von bereits vorhandenem Cholesterin aus dem Blut.

Die derzeitige initiale Standard-Therapie zur Senkung des LDL-C im Blut bei Patienten mit Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie ist die Gabe von Statinen, die durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase ebenfalls die *de novo* Synthese von Cholesterin beeinflussen. Während einer Therapie mit Statinen kann eine Myopathie auftreten, die bereits bei niedrigen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dosierungen zu Muskelschmerzen bzw. -krämpfen und muskelkaterähnlichen Symptomen führt [6].

Im Gegensatz dazu weist Bempedoinsäure keine myotoxische Aktivität auf, da Bempedoinsäure zunächst als Prodrug vorliegt und erst durch die Acetyl-CoA-Synthetase-1 in seine aktive Form überführt wird. Die Acetyl-CoA-Synthetase-1 wird in der Leber, und nicht in Muskelzellen exprimiert, sodass Bempedoinsäure in Muskelzellen keine Aktivität und dadurch keine Toxizität aufweist [4; 5].

Bempedoinsäure stellt somit durch seinen alternativen Wirkmechanismus eine neue zusätzliche orale Behandlungsoption für Patienten dar, die ihre LDL-C-Zielwerte mit einer maximalen tolerierten Statin-Dosis in Kombination mit anderen oralen lipidsenkenden Wirkstoffen nicht erreichen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
NILEMDO [®] wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und	nein	01.04.2020	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
4.4) oder - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.			
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Wortlaut der Verweise auf Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: <i>Gleichzeitige Therapie mit Simvastatin</i> Wenn NILEMDO® gleichzeitig mit Simvastatin angewendet wird, sollte die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich (oder 40 mg täglich für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, die ihre Behandlungsziele mit geringeren Dosen nicht erreicht haben und wenn der Nutzen voraussichtlich gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt) begrenzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). [...]</p> <p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. - Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6). - Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6) - Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: <i>Potenzielles Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen</i> Bempedoinsäure erhöht die Plasmakonzentrationen von Statinen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die NILEMDO® als adjuvante Therapie zu einem Statin erhalten, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung hoher Statin-Dosen zu überwachen. Statine verursachen gelegentlich eine Myopathie. In seltenen Fällen kann die Myopathie die Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen als sekundärer Effekt einer Myoglobinurie annehmen und zum Tod führen. [...]</p> <p>LDL-C = Low Density Lipoprotein (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte)</p> <p>Quelle: [1]</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der Fachinformation von NILEMDO® entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 2.1 und 2.2 wurden der deutschen Fachinformation, der Lauer-Taxe sowie öffentlich zugänglichen Fachpublikationen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Stand: Juni 2020. Fachinformation Nilemdo®.
2. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio,

- S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M.-R., Tokgözoğlu, L., Landmesser, U., Laufs, U., Wiklund, O., Stock, J. K., Chapman, M. J. & Catapano, A. L. 2017. 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. *European heart journal*, 38, 2459-72.
3. Laufs, U., Karmann, B. & Pittrow, D. 2016. Atorvastatin treatment and LDL cholesterol target attainment in patients at very high cardiovascular risk. *Clinical Research in Cardiology*, 105, 783-90.
 4. Pinkosky, S. L., Groot, P. H. E., Lalwani, N. D. & Steinberg, G. R. 2017. Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends in molecular medicine*, 23, 1047-63.
 5. Pinkosky, S. L., Newton, R. S., Day, E. A., Ford, R. J., Lhotak, S., Austin, R. C., Birch, C. M., Smith, B. K., Filippov, S., Groot, P. H. E., Steinberg, G. R. & Lalwani, N. D. 2016. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nature communications*, 7, 13457.
 6. Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., Roden, M., Stein, E., Tokgozoglu, L., Nordestgaard, B. G., Bruckert, E., De Backer, G., Krauss, R. M., Laufs, U., Santos, R. D., Hegele, R. A., Hovingh, G. K., Leiter, L. A., Mach, F., Marz, W., Newman, C. B., Wiklund, O., Jacobson, T. A., Catapano, A. L., Chapman, M. J. & Ginsberg, H. N. 2015. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European heart journal*, 36, 1012-22.