DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 55, S. 97; Ausgabe 12 / 2021

Neue Lipidsenker Teil 1: Inclisiran und Bempedoinsäure

Zusammenfassung

Zusammenfassung: In den letzten eineinhalb Jahren wurden drei Lipidsenker mit neuartigen Wirkprinzipien zugelassen. Die erhoffte klinische Wirksamkeit dieser Medikamente basiert auf einer noch effektiveren Senkung des Surrogatparameters LDL-Cholesterin (LDL-C) und geht davon aus, dass dadurch Gefäßkomplikationen vermindert werden und das Leben verlängert wird. Dabei ist weder der Nutzen der empfohlenen LDL-C-Zielwerte noch die extreme Behandlungsprämisse „The lower the better" ausreichend belegt.

Inclisiran ist eine sog. „small interfering RNA" (siRNA), die die intrazelluläre Translation von Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) hemmt. Dadurch wird der Abbau von LDL-C-Rezeptoren in der Leber gehemmt. In Kombination mit Statinen und Ezetimib resultiert eine additive LDL-C-Senkung um 55%. Inclisiran muss nur alle 6 Monate injiziert werden. Zur Sicherheit bei Langzeitanwendung ist noch nichts bekannt.

Bempedoinsäure hemmt wie die Statine die Cholesterin-Biosynthese in den Hepatozyten. Durch eine resultierende Überexpression von LDL-Rezeptoren und in Kombination mit einem Statin wird das LDL-C zusätzlich um 15% gesenkt. Bei Statin-intoleranten Personen senkt es, in Kombination mit Ezetimib vs. Ezetimib allein, das LDL-C um weitere 23%. Die Verträglichkeit scheint moderat: Im Vergleich zu Plazebo kommt es zu signifikant mehr Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Zudem besteht ein erhöhtes Interaktionspotenzial mit anderen Arzneimitteln.

Die Wirkungen dieser beiden neuen Lipidsenker auf patientenrelevante Endpunkte sind bislang weitgehend unbekannt, und eine Nutzen-Risiko-Bewertung ist deshalb noch nicht möglich.

Die Senkung erhöhter Blutfette mit dem Ziel, atheromatöse Gefäßerkrankungen zu vermeiden, wird komplexer und teurer. Dies ist u.a. so, weil das Konzept „Treat to target" mit sehr niedrigen Zielvorgaben für den Surrogat-Endpunkt LDL-C („the lower the better") in den Leitlinien wichtiger Fachgesellschaften und dank eines intensiven Marketings bei vielen Ärzten verankert werden konnte (vgl. [1]). Da die strengen Zielvorgaben für das LDL-C selten mit einem Wirkstoff allein zu erreichen sind, werden hierzu nun Zwei- und Dreifach-Kombinationen erforderlich. „Treat to target" führt zu einem Behandlungsautomatismus, der vielen neuen Wirkstoffen die Möglichkeit einer breiten Anwendung eröffnet – selbst wenn (noch) gar kein Nachweis vorliegt, dass kardiovaskuläre Ereignisse/Erkrankungen (kvE), wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall, oder das Überleben günstig beeinflusst werden. Da zugleich immer wieder die Diskussion um Statin-Unverträglichkeiten angeregt

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

wird, steigt die Nachfrage nach „innovativen“ Lipidsenkern.

In den letzten eineinhalb Jahren wurden drei Lipidsenker mit neuen Wirkprinzipien durch die EU-Kommission zugelassen: Inclisiran (Leqvio®), Bempedoinsäure (Nilemdo®) und Evinacumab (Evina®, Evkeeza®). Mit weiteren Zulassungsanträgen ist zu rechnen, etwa für Obicetrapib aus der Gruppe der Cholesterinester-Transferprotein(CETP)-Inhibitoren, das gerade in der sog. ROSE-Studie (**R**andomized study of **O**bicetrapib as an adjunct to **S**tatin Th**E**rapy) untersucht wurde. Es soll das LDL-C zusätzlich zu Statinen um weitere 50% senken [2].

Zu bedenken ist hier, dass die erhoffte klinische Wirksamkeit auf dem Surrogatparameter „effektivere LDL-C-Senkung“ basiert und zusätzlich auf einer aus populationsbasierten Analysen abgeleiteten Annahme, dass ein immer niedrigerer LDL-C-Wert ein komplikationsärmeres Überleben ermöglicht. Dabei sind weder die empfohlenen LDL-C-Zielwerte noch der Nutzen des Behandlungskonzepts „The lower the better“ belegt. Nur die 2019 publizierte TST-Studie, die zwei verschiedene LDL-C-Zielwerte in der Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA untersucht hat, kam zu dem Ergebnis, dass Patienten von niedrigeren LDL-C-Werten (< 70 mg/dl vs. 90-110 mg/dl) profitieren können [3]. Der beobachtete Unterschied von absolut 2,4% nach 3,5 Jahren war jedoch nur knapp signifikant (Relatives Risiko = RR: 0,78; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,61-0,98; p = 0,04). Zudem erreichte in dieser Studie nur jeder 2. Patient den niedrigen Zielwert, und bei einem weiteren Drittel wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Wir sind davon überzeugt, dass die „Verbesserung eines Laborwerts“ per se keine Verordnung von Arzneimitteln rechtfertigt (vgl. [4]). In zwei Artikeln soll in dieser und der kommenden Ausgabe auf die Wirkmechanismen, Indikationen und Studienergebnisse der drei neu zugelassenen Lipidsenker eingegangen werden.

Inclisiran (Inc) ist eine „small interfering RNA“ (siRNA). Bei der siRNA-Technologie handelt es sich um ein neues Wirkprinzip, bei dem die Proteinbiosynthese auf der Ebene der ribosomalen Translation von mRNA gehemmt wird.

Wirkweise: Inc beeinflusst den Metabolismus von Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PSCK9) und damit die Regulation der LDL-Rezeptoren. PCSK9 wird in den Leberzellen gebildet. Zirkulierendes PCSK9 bindet an hepatozelluläre LDL-Rezeptoren, wodurch diese in die Leberzellen aufgenommen und abgebaut werden. Wenn die Dichte der LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten sinkt, steigt die Plasmakonzentration von LDL-C an. Eine Verminderung der PCSK9-Aktivität führt dagegen zu einer höheren LDL-Rezeptoren-Dichte, und es resultiert eine Senkung des LDL-C im Plasma. Die schon länger verfügbaren PCSK-9-Hemmer neutralisieren zirkulierendes PCSK9 und verhindern dadurch den Abbau der LDL-Rezeptoren. Sie senken das LDL-C um 50-60% (vgl. [5]). Inc wird über ein angekoppeltes Zuckermolekül in die Leberzellen eingeschleust und blockiert dort die Translation von PCSK9. Dadurch wird über mehrere Wochen weniger PCSK9 synthetisiert und der Abbau hepatischer LDL-C-Rezeptoren längerfristig gehemmt.

Zulassung: Inc wurde von der EU-Kommission im Dezember 2020 für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in Kombination mit einer fettarmen Diät

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

zugelassen. Inc ist nicht zur Monotherapie vorgesehen, sondern soll in Kombination mit einem Statin oder – bei Statin-Unverträglichkeit – mit einem anderen Cholesterinsenker angewendet werden, „wenn die maximale Statin-Dosis die Cholesterinwerte nicht genügend senkt“ [6]. Es überrascht, wie unpräzise diese Vorgaben in der Zulassung sind, sowohl hinsichtlich der Begleittherapie als auch hinsichtlich der Zielwerte.

Inc wird als 284 mg-Fertigspritze geliefert und s.c. injiziert. Aufgrund der langen Wirkung wird die 2. Dosis nach 3 Monaten injiziert und weitere Dosen danach alle 6 Monate. Der Preis beträgt lt. Gelber Liste pro Pen 2.896,10 € [7]; die Jahrestherapiekosten liegen somit ab dem 2. Jahr bei 5.800 €.

Studienlage: Das Studienprogramm der Firma Novartis trägt das Akronym ORION. Die der Zulassung zugrunde liegenden Informationen stammen aus den Phase-III-Studien ORION-9, -10 und -11. Bei der Bewertung von Effektivität und Sicherheit in den europäischen Fachinformationen werden die Daten aus diesen Studien gepoolt [8]. Die 3 randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) schlossen insgesamt 3.660 Patienten mit heterozygoter Familiärer Hyperlipidämie (HeFH) und manifester kvE oder einem sog. „kvE-Risikoäquivalent“ (Typ 2-Diabetes oder hoher Framingham Risk Score) ein. Das LDL-C musste trotz Therapie mit Statin und/oder Ezetimib oberhalb des Zielbereichs von 70 bzw. 100 mg/dl liegen. Die drei RCT hatten etwas unterschiedliche Einschlusskriterien, aber ein sehr ähnliches Design und die gleichen Endpunkte. Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt, 32% waren Frauen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate. Primärer Endpunkt war die prozentuale Senkung des LDL-C bis Tag 510.

In ORION-10 und -11 [9] führte Inc im Vergleich zu Plazebo zu einer LDL-C-Senkung von 52,3% bzw. 49% (absolut 50,9 mg/dl bzw. 56,2 mg/dl). Der Effekt war bei niedrigen Ausgangswerten ausgeprägter als bei höheren und in allen untersuchten Subgruppen ähnlich stark. Der PCSK9-Spiegel sank um ca. 20%, das Lipoprotein (a) um ca. 80%, die ApoB-Fraktion um ca. 40% und die Triglyzeride um knapp 10%.

Bedeutsame kv Ereignisse waren ein Sicherheitsendpunkt. Die Kombination kv Tod, erfolgreiche Reanimation, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall trat mit Inc bei 7,1% und mit Plazebo bei 9,4% auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Klinische Endpunkte (Effektivität) werden in der ORION-4-Studie mit 15.000 Patienten untersucht. Die ersten Ergebnisse werden 2024 erwartet.

Aufgrund nicht ausreichender Daten zu Morbidität und Mortalität stellte der Gemeinsame Bundesausschuss in Deutschland (G-BA) im Juli 2021 für Inc fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist [10]. Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hat dagegen Inc in einem Leitlinienentwurf vom Oktober „trotz einiger Unsicherheiten“ als kosteneffektiv bewertet und möchte die Anwendung bei Patienten nach einem kvE und anhaltend hohen LDL-C-Werten (> 100 mg/dl) trotz maximaler lipidsenkender Therapie empfehlen [11]. Diese ungewöhnlich freundliche Einschätzung und einige sehr wohlwollende öffentliche Stellungnahmen von leitenden NICE-Mitarbeitern („game changer“) und dem britischen Gesundheitsminister („ground breaking“) – übrigens ein ehemaliger Direktor der Deutschen Bank –- werden in Großbritannien gerade sehr diskutiert [12]. Die British Medical Association (BMA) und das Royal College of General Practitioners (RCGP) warnen ihre

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Mitglieder vor einer Umsetzung dieser Empfehlung und fordern eine unabhängige Datenanalyse. Die Einschätzung von NICE sei wegen unzureichender Daten zu Effektivität und Langzeitsicherheit von Inc und der völlig intransparenten Kosten-Nutzen-Rechnung nicht nachvollziehbar [13].

Verträglichkeit: In ORION-10 und -11 (n = 4.739) wurde bei 3 von 4 Patienten mindestens eine UAE berichtet, sowohl mit Inc als auch mit Plazebo, schwerwiegende UAE bei 23,0% bzw. 20,4%. UAE, die unter Inc häufiger berichtet wurden, waren Bronchitis (5,9% vs. 3,9%) sowie Schmerzen bzw. Rötungen an der Injektionsstelle (8,2% vs. 1,8%). Bei Labortests wurden mit Inc vermehrt Anstiege der Transaminasen bis zum Dreifachen des oberen Normwerts (19,7% vs. 17,2%) und bei 4,9% der Patienten Antikörper gegen Inc bei Anwendung über 18 Monate gefunden. Die Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch unklar. Daten zur Langzeitsicherheit existieren selbstverständlich noch nicht.

Bempedoinsäure (Bemp) hemmt in seiner aktiven Form, Bempedoyl-CoA, in den Hepatozyten das Enzym ATP-Citrat-Lyase, ein Schlüsselenzym bei der Cholesterin-Biosynthese. Diese Intervention findet drei Schritte vor dem Ansatzpunkt der Statine, der HMG-CoA-Reduktase, statt. Durch die verminderte hepatische Cholesterinkonzentration kommt es – wie bei den Statinen – zu einer Überexpression von LDL-Rezeptoren an der Zellmembran der Hepatozyten und konsekutiv zu einer Senkung von LDL-C im Plasma [14].

Bemp ist ein Prodrug. Es muss erst durch ein Enzym in der Leber aktiviert werden (Acetyl-Coenzym-A-Synthetase). Dieses Enzym wird im Skelettmuskel nicht exprimiert, weshalb muskelspezifische Nebenwirkungen seltener auftreten sollen als bei Statinen. Es besteht jedoch ein erhöhtes Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten, u.a. an den organischen Anionen-Transportern OATP1B1/B3 an der Zellmembran der Hepatozyten oder des Organo-Anion-Transporters-2 (OATP-2) in den Nieren.

Zulassung: Die Europäische Kommission hat Bemp im April 2020 zugelassen. Der Handelsname ist Nilemdo® (180 mg) und als Kombinationspräparat mit Ezetimib Nustendi® (180 mg Bemp plus 10 mg Ezetimib). Die Präparate sind oral, einmal täglich und versetzt zu den Mahlzeiten einzunehmen. Bemp kann Erwachsenen zur Behandlung einer primären Hypercholesterinämie bzw. gemischten Dyslipidämie verordnet werden, begleitend zu einer Diät. Beide
Medikamente können allein oder in Kombination mit
Statinen und weiteren Lipidsenkern unter Beachtung der Interaktionen verordnet werden, wenn die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreicht werden oder wenn Statine unverträglich oder kontra-
indiziert sind.

Laut Gelber Liste kosten 28 Tabletten Nilemdo® bzw. Nustendi® jeweils 82,13 €, so dass Jahrestherapiekosten von 1.070 € entstehen.

Studienlage: Wirksamkeit und Sicherheit von Bemp wurde in dem vierteiligen Studienprogramm „CLEAR“ (**C**holesterol **L**owering via B**E**mpedoic acid, an **A**CL-Inhibiting **R**egimen) mit über 3.000 Teilnehmern untersucht. Die Zulassung der Monosubstanz beruht auf den beiden RCT CLEAR Harmony (n = 2.230; [15]) und CLEAR Wisdom

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

(n = 779; [16]). In diese wurden Personen mit HeFH oder kvE eingeschlossen, die trotz Standardtherapie (meist Statin ± Ezetimib) LDL-C-Werte ≥ 70 mg/dl hatten. Sie erhielten zusätzlich 180 mg/d Bemp oder Plazebo. Primäre Endpunkte waren in CLEAR Harmony die Sicherheit nach einem Jahr Therapie und in CLEAR Wisdom die prozentuale Senkung von LDL-C nach 3 Monaten Behandlung.

Die relative additive LDL-C-Reduktion mit Bemp betrug 15,1% bzw. 16,5% (vs. 2,4% bzw. +1,6% mit Plazebo). Da allerdings nur rund die Hälfte der Patienten eine hohe Dosis Statin erhielten, nur wenige Ezetimib und einige sogar gar keine Lipidsenker, muss der Vergleich mit Plazebo unter großem Vorbehalt interpretiert werden. Die Mortalität wurde nicht beeinflusst (0,94% vs. 0,4%; RR: 1,38; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,47-4,03) und der Sicherheitsendpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt" nur knapp (RR: 0,56; CI: 0,32-1,00). Erwähnenswert ist aus unserer Sicht die Beobachtung, dass das hsCRP als Surrogatmarker für Inflammation in den Bemp-Gruppen jeweils signifikant mehr gesenkt wurde als mit Plazebo.

Bemp wurde in zwei weiteren RCT bei Statin-Intoleranz geprüft: 1. in CLEAR Serenity (n = 345; [17]) als Mono- gegen eine frei wählbare Standardtherapie und 2. in CLEAR Tranquility (n = 269; [18]) in Kombination mit Ezetimib gegen Plazebo + Ezetimib. Nach 3 Monaten war mit der Monotherapie das LDL-C um relativ 23,6% gesunken (mit Plazebo -1,3%) und in der Kombination mit Ezetimib um 23,5% (vs. +5% mit Plazebo + Ezetimib).

Die Wirkung auf patientenrelevante klinische Endpunkte durch Bemp und Bemp + Ezetimib ist bislang nicht bekannt. Dies wird in der laufenden CLEAR Outcomes-Studie untersucht, deren Ergebnisse für 2023 angekündigt sind. Auf Grund der fehlenden Daten, der nicht optimalen Vergleichstherapie und einigen Sicherheitsbedenken (s.u.) kam der G-BA zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Bemp nicht belegt ist [19].

Verträglichkeit: Bemp führte in den Studien im Vergleich zu Plazebo zu signifikant häufigeren Therapieabbrüchen aufgrund von UAE (RR: 1,43; CI: 1,12-1,84). Zu den UAE, die in „CLEAR Harmony" mit Bemp häufiger als mit Plazebo berichtet wurden, zählen: Myalgie (13,1% vs. 10,1%), Rückenschmerz (3,8% vs. 2,4%) und Bronchitis (3,6% vs. 2,6%). Das Risiko für muskuläre Ereignisse war um 30% erhöht (RR: 1,32; CI: 1,04-1,66) und für den Anstieg des Kreatinins bzw. für renale Ereignisse verdoppelt (RR: 2,21; CI: 1,22-4,02). In den Studien mit Statin-intoleranten Patienten wurden bei 6% bzw. 12,8% muskelbezogene UAE registriert, jedoch nicht häufiger als mit Plazebo.

In Kombination mit Statinen können deren Plasmaspiegel und das Risiko für Myopathie ansteigen. Das gilt besonders für Simvastatin. Die gleichzeitige Anwendung von Bemp mit > 40 mg/d Simvastatin ist kontraindiziert. Weitere pharmakokinetische Interaktionen sind zu beachten und zu prüfen. Häufig steigt unter Bemp auch die Harnsäure an, da der Wirkstoff den renalen OATP-2 hemmt. Das Risiko für einen Gichtanfall ist daher mehr als dreifach erhöht (RR: 3,48; CI: 1,22-9,91; in CLEAR Harmony 1,2% vs. 0,3%).

Literatur

1. AMB 2019, 53, 73. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

2. https://www.medscape.com/viewarticle/963611 (Link zur Quelle)
3. Amarenco, P., et al. (TST = Treat Stroke to Target): N. Engl. J. Med. 2020, 382, 9. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910355?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. Vgl. AMB 2020, 54, 05. (Link zur Quelle)
4. AMB 2021, 55, 35b. (Link zur Quelle)
5. AMB 2018, 52, 91. (Link zur Quelle)
6. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio (Link zur Quelle)
7. Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze | Gelbe Liste (gelbe-liste.de) (Link zur Quelle)
8. Leqvio, INN-inclisiran (europa.eu) (Link zur Quelle)
9. Ray, K.K., et al. (ORION-10 und -11): N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1507. (Link zur Quelle)
10. A21-13 - Inclisiran - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (g-ba.de) (Link zur Quelle)
11. Final appraisal document | Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia | Guidance | NICE (Link zur Quelle)
12. Byrne, P., et al.: BMJ 2021, 375, n2462. (Link zur Quelle)
13. Wise, J.: BMJ 2021, 375, n3025. (Link zur Quelle)
14. Nilemdo, INN-bempedoic acid (europa.eu) (Link zur Quelle)
15. Ray, K.K., et al. (CLEAR Harmony = Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients With Hyperlipidemia and High CV Risk): N. Engl. J. Med. 2019, 380, 1022. (Link zur Quelle)
16. Goldberg, A.C., et al. (CLEAR Wisdom = Evaluation of Long-Term Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk): JAMA 2019, 322, 1780. (Link zur Quelle)
17. Laufs, U., et al. (CLEAR Serenity = Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients With Hyperlipidemia and Statin Intolerant): J. Am. Heart Assoc. 2019, 8, e011662. (Link zur Quelle)
18. Ballantyne, C.M., et al. (CLEAR Tranquility = Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C): Atherosclerosis 2018, 277, 195. (Link zur Quelle)
19. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_BAnz.pdf (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.