



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alirocumab

Vom 4. Mai 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 04. Mai 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 07.06.2016 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Alirocumab wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Alirocumab

Beschluss vom: 4. Mai 2016

In Kraft getreten am: 4. Mai 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. September 2015:

Praluent[®] ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin- Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Die Wirkung von Praluent[®] auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die Statine infrage kommen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

andere (*als Statine*) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse

Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

Studie: COMBO II (zum Zeitpunkt 52 Wochen)

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe Alirocumab + Statin		Kontrollgruppe Ezetimib + Statin		Intervention vs. Kontrolle
	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	172	1 (0,6)	87	1 (1,1)	0,51 [0,03; 7,99]; 0,621 ^b
Morbidität					
Kardiovaskuläre Ereignisse (adjustiert, aus UE-Erhebung)	172	8 (4,7)	87	4 (4,6)	1,20 [0,44; 3,30]; 0,723 ^b
Tod infolge KHK ^c	172	1 (0,6)	87	0 (0)	k. A.; 0,572 ^d
Nicht-tödlicher MI	172	3 (1,7)	87	1 (1,1)	k. A.; 0,791 ^d
Tödlicher/ nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall ^e	172	0 (0)	87	0 (0)	k. A.; > 0,999 ^d
Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina	172	1 (0,6)	87	0 (0)	k. A.; 0,572 ^d

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventions- gruppe Alirocumab + Statin		Kontrollgruppe Ezetimib + Statin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Krankenhausaufent halt wegen Herzinsuffizienz	172	0 (0)	87	1 (1,1)	k. A.; 0,175 ^d
Ischämisch induzierte koronare Revaskularisation	172	7 (4,1)	87	3 (3,4)	k. A.; 0,851 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				
Nebenwirkungen					
UE	172	136 (79,1)	87	65 (74,7)	-
SUE	172	35 (20,3)	87	19 (21,8)	0,93 [0,57; 1,53]; 0,780 ^b
Abbruch wegen UE	172	14 (8,1)	87	7 (8,0)	1,01 [0,42; 2,41]; 0,979 ^b
Allg. allergische Reaktionen und Reaktionen an der Einstichstelle	172	18 (10,5)	87	3 (3,4)	k. A.; 0,053 ^d
a: Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche während der Behandlung zum Tode führten b: Chi ² -Test c: schließt Todesfälle unbekannter Ursache mit ein d: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994) e: schließt unspezifizierte Schlaganfälle mit ein KI: Konfidenzintervall; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der relevanten Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Intervention vs. Kontrolle
	Alirocumab + Statin			Ezetimib + Statin			
Endpunkt	N ^a	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	N ^a	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzender Endpunkt							
LDL-C (mg/dl)	171	99,8 (29,8)	-51,3 (2,9)	86	102,6 (31,3)	-12,1 (4,0)	-39,2 [-48,4; -29,9] <0,001 ^c
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MMRM-Auswertung der ITT Population c: Berechnung des IQWiG aus der Angabe des 95%-KI d: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994) e: schließt unspezifizierte Schlaganfälle mit ein</p> <p>ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie:

- Für Patienten, für die Statine infrage kommen:
ca. 270.000 Patienten
- Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:
ca. 1.750 Patienten
- Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
ca. 1.500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Praluent® (Wirkstoff: Alirocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
a) Patienten, für die Statine infrage kommen	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen	
Alirocumab in Kombination mit einem Statin ¹	9.007,92 € - 9.054,17 €
Alirocumab in Kombination mit einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien ²	9.227,87 € - 12.037,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie ³	77,27 € - 3.106,70 €
b) Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statintoleranz nicht infrage kommt	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind	
Alirocumab (Monotherapie)	8.930,65 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien ⁴	9.150,60 € - 11.913,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Fibrate	111,65 € - 164,83€

¹ Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 40 mg Simvastatin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 80 mg Simvastatin.

² Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 40 mg Simvastatin + 4 g Cholestyramin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

³ Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: 40 mg Simvastatin bis 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

⁴ Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 4 g Cholestyramin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 3,75 g Colesevelam+ 10 mg Ezetimib.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Anionenaustauscher	219,95 € - 2.736,41 €
Cholesterinresorptionshemmer	637,69 €
c) <u>Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien	
Alirocumab (Monotherapie)	8.930,65 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. Apherese) ⁵	31.934,15 € - 79.313,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) (ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie)	
LDL-Apherese	23.003,50 € - 67.276,56 €
Lipidsenkende Therapie ³	77,27 € - 3.106,70 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2016, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Mai 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁵ Die Spanne errechnet sich aus folgenden Behandlungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + LDL-Apherese (alle 2 Wochen) bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + LDL-Apherese (jede Woche) + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelamv + 10 mg Ezetimib.