

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	18
4. Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Alirocumab ist der 15. November 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 2. November 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie des Addendums und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Alirocumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent[®]) gemäß Fachinformation²:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

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

- andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptions-hemmer) als Monotherapie.

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

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen).

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Laut Zulassung vom 23. September 2015.

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Zur Behandlung der Hypercholesterinämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer, weitere Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der PCSK9-Hemmer (Evolocumab) und Nikotinsäure (außer Vertrieb) infrage.

zu 2.

Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die LDL-Apherese in Betracht. Nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung.

zu 3.

Es liegen verschiedene Entscheidungen des G-BA für dieses Anwendungsgebiet vor.

Es besteht ein Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL): Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Weiterhin ist Ezetimib in Kombination mit einem Statin zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die ein hohes Risiko für Ereignisse haben.

Zusätzlich sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III zu beachten. Diese konkretisiert die Ausnahmen der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von E-zetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Der entsprechende Abschlussbericht wurde am 12.09.2011 veröffentlicht.

Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang I – anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

Es liegt ein Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Evolocumab zur Behandlung von Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, sowie homozygoter Hypercholesterinämie - Beschluss vom 09. März 2016 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in keiner Patientengruppe belegt).

zu 4.

Die Arzneimitteltherapie mit Statinen stellt den Standard in der Versorgung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie dar. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt. Bei schweren Hypercholesterinämien kommt auf Basis der vorhandenen Evidenz die bestmögliche patientenindividuell optimierte maximale diätetische und medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-Cholesterins unter Auswahl der folgenden Wirkstoffklassen infrage: Statine, Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), oder Cholesterinresorptionshemmer.

Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie ein anderer Lipidsenker (ein Wirkstoff aus der Gruppe der Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie infrage. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab begleitend zu einer Diät bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, wie folgt bewertet:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Für Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zu a)

Für die Patientenpopulation „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen“ hat der pharmazeutische Unternehmer 8 Studien (FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I, OPTIONS II), für die Ableitung eines Zusatznutzens für das zu bewertende Arzneimittel herangezogen. Darüber hinaus wird im Dossier eine weitere Studie (CHOICE I) ergänzend dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da bis zur Dossiereinreichung kein finaler Studienbericht vorlag.

Insgesamt konnte von diesen insgesamt 9 Studien nur die Studie COMBO II für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden. Dies wird wie folgt begründet:

Für die Patientenpopulation a) ist die Voraussetzung für eine Anwendung von Alirocumab das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter maximal verträglicher Statintherapie. Dieses Kriterium wurde jedoch nur bei 2 Studien zum Großteil erfüllt (FH I, FH II), bei denen über 80 % der Patienten mit der maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt wurden. Bei den anderen 7 Studien wurden die Patienten mit einer teilweise gegenüber der max. zugelassenen Dosierung deutlich reduzierten Statindosis behandelt. Dabei wurden in einigen Studienprotokollen die Grenzwerte für die jeweiligen Statine *a priori* festgelegt, die zum Teil deutlich von der jeweiligen Maximaldosis gemäß Fachinformation abwichen. Zudem konnten auch Patienten eingeschlossen werden, für die im Ermessen des Prüfarztes deutlich reduzierte Statindosen angezeigt waren. Die Gründe für diese Abweichungen wurden in Erfassungsbögen (Case Report Form) dokumentiert, weitgehend waren hierfür z. B. unerwünschte Ereignisse (UE) bei höherer Dosierung, Begleitmedikationen oder Störungen wie z. B. gestörte Glukosetoleranz bzw. erhöhte Nüchtern glukosewerte ausschlaggebend. Darüber hinaus wurden fortgeschrittenes Alter, niedriger Body-Mass-Index (BMI), regionale Verschreibungspraxis oder lokale Verschreibungsvorschriften als Kriterien für eine reduzierte Statindosis angegeben, jedoch ist weder im Dossier noch im Studienprotokoll dargelegt, vor welchem Hintergrund diese Kriterien eine Reduktion der Dosis erfordern.

Weiterhin war für diese Patientenpopulation die zweckmäßige Vergleichstherapie die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Jedoch wurden die Patienten in den Studien FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, LONG TERM und CHOICE I entweder mit Alirocumab bzw. im Kontrollarm mit Placebo behandelt, sodass die Patienten im Kontrollarm keine weitere lipidsenkende Therapie – außer der unveränderbaren Fortführung der Therapie mit einem Statin – erhielten. Dies entspricht jedoch nicht der Vorgabe, die Patienten mit der maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung zu behandeln. In den Studien HIGH FH und LONG TERM wurden nur etwa 26 % bzw. 30 % der Patienten zusätzlich zu Statinen (Atorvastatin, Simvastatin oder Rasuvastatin) mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt. Da ein Großteil der Patienten, im Vergleichsarm die LDL-C-Zielwerte nicht erreichte, jedoch auch teilweise keine weiteren Lipidsenker erhielt, kann insgesamt nicht beurteilt werden, ob diese Patienten tatsächlich eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie erhielten. Da in diesen Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht adäquat umgesetzt wurde, konnten diese auch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

In die Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden Patienten eingeschlossen, die eine Basisdosis von 20 mg bzw. 40 mg Atorvastatin (OPTIONS I) und 10 mg bzw. 20 mg Rosuvastatin (OPTIONS II) erhielten. Für die Studien wurden die Patienten dann folgendermaßen randomisiert: Alirocumab + Basisstatindosis, Ezetimib + Basisstatindosis, Verdopplung der Statindosis, Wechsel auf Rosuvastatin (OPTIONS I, nur Patienten mit 40 mg Atorvastatin-Dosis). Da hier die Statindosis nicht an die individuellen Erfordernisse der einzelnen Patienten angepasst wurde, um eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung zu ermöglichen, sondern statisch festgelegt wurde, entsprach dieses Vorgehen nicht der Versorgungsrealität und nicht der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Weiterhin erhielten die Patienten im Ezetimib-Arm der beiden Studien OPTIONS I und OPTIONS II zusätzlich zu Statinen eskalierend Ezetimib, jedoch wurden auch diese Patienten teilweise nicht mit der Statin-Maximaldosis behandelt und eine Anpassung dieser Dosis war während Studiendauer nicht möglich. Aus diesem Grund ist auch bei diesen Studien die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Darüber hinaus wird in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

Bei der Studie COMBO II handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie, die in Studienzentren in Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA und Ukraine durchgeführt wurde. Es wurden 720 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit der maximalen tolerierten Statindosis nicht adäquat kontrolliert werden konnte, eingeschlossen. Wie auch in den Studien OPTIONS I und OPTIONS II bekamen die Patienten sowohl vor als auch während der Studie eine Basisstatindosis, welche in der Studie selbst nicht angepasst werden durfte und teilweise deutlich geringer war als die in den Fachinformationen angegebene maximale Statindosis. Zusätzlich zu der Basisstatindosis erhielten die Patienten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg³) oder 10 mg Ezetimib in einer 2:1 Randomisierung. Das Verzerrungspotential auf Studienebene kann als gering angesehen werden. Die Dauer der COMBO II Studie betrug 104 Wochen und war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer stellt jedoch die Daten zu Woche 52 für die a priori definierten Endpunkte „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl der

³ Falls der LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl in Woche 8 nicht erreicht wurde, konnte die Dosis von Alirocumab in Woche 12 auf 150 mg verblindet erhöht werden.

Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (EQ-5D)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ dar.

Wie bereits beschrieben, lagen die gegebenen Statindosen (20 mg oder 40 mg Rosuvastatin, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin, 80 mg Simvastatin) in der Studie COMBO II teilweise deutlich unterhalb der in den Fachinformationen angegebenen maximalen Statindosen. Den Unterlagen des Dossiers war jedoch nicht zu entnehmen, aus welchen Gründen die Patienten eine geringere Statindosis erhielten. Das Vorgehen in der Studie kann daher – wie auch bei den Studien OPTIONS I und OPTIONS II – nicht als maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung betrachtet werden. Aus diesem Grund kann nicht das gesamte Patientenkollektiv der Studie COMBO II für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Subpopulation aus dieser Studie vor, welche sowohl mit der maximalen zulässigen Statindosis vorbehandelt wurde sowie nachfolgend in der Studie die maximale Statindosis und zusätzlich Alirocumab bzw. im Vergleichsarm zusätzlich 10 mg Ezetimib erhalten hat. Die maximale Statindosis wurde dabei angegeben als: 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder ein Statin in einer niedrigen Dosierung, wenn vom Arzt für diese Patienten der Grund „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen vermerkt wurde⁴.

Aus den nachgereichten Daten ist ableitbar, dass nur etwa 8% der gesamten Studienpopulation eine geringere Statindosis mit dem Vermerk „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen erhalten hat. Bei einem Großteil der Studienpopulation der Studie COMBO II wurde somit nicht dokumentiert, warum diese eine deutlich reduzierte Statindosis erhielten.

Die nachbewerteten Daten der Teilpopulation, von der angenommen werden kann, dass sie eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde, umfassen 172 Patienten im Alirocumab-Arm und 87 Patienten im Ezetimib-Arm (entspricht 36% der gesamten Studienpopulation). Der LDL-C-Ausgangswert lag bei diesen Patienten im Mittel bei 98,8 mg/dl bzw. 102,6 mg/dl. Die Daten wurden zum Zeitpunkt 52 Wochen ausgewertet. Zur gesamten Studiendauer von 104 Wochen wurden auch im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt.

Zu den Ergebnissen der Studie COMBO II für die beschriebene Teilpopulation:

Mortalität – Gesamtmortalität

Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich aus der Anzahl der UE, die während der Behandlung zum Tode führten. Nach 52 Wochen trat jeweils ein Todesfall in den Behandlungsgruppen auf. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Die Studie COMBO II war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. Folglich ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib.

Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse

Der Endpunkt Kardiovaskuläre Ereignisse wurde im Rahmen der Erhebung der UE erfasst und von einem Adjudizierungskomitee bewertet. In beiden Behandlungsgruppen trat nach 52 Wochen bei etwa 5 % der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis ein. Dieses Ergebnis sowie die Ergebnisse der Einzelereignisse (Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Nicht-

⁴ Aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

tödlicher Myokardinfarkt, Tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, Ischämisch induzierte koronare Revaskularisation) zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen. Zusammengefasst ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Bewertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine relevanten Daten vor. Infolgedessen ist ein Zusatznutzen von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE

Nach 52 Wochen traten bei 20,3 % der Patienten im Alirocumab-Arm und bei 21,8 % der Patienten im Ezetimib-Arm ein schwerwiegendes UE auf. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit Alirocumab bzw. Ezetimib brachen 14 Patienten (8,1 %) bzw. 7 Patienten (8,0 %) die Studie aufgrund eines UE ab. Es zeigen sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib ist damit nicht belegt.

Allgemeine allergische Reaktionen an der Einstichstelle

Die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib führte nach 52 Wochen numerisch häufiger bei den Patienten zu allgemeinen allergischen Reaktionen an der Einstichstelle (18 (10,5 %) vs. 3 (3,4 %) Patienten). Es ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Ergänzender Endpunkt – Änderung des LDL-C-Wertes

Nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen konnten durch die Gabe von Alirocumab die LDL-C-Werte der Patienten im Mittel um 51,3 % gesenkt werden. Im Vergleich dazu konnten im Ezetimib-Arm die LDL-C-Werte im Mittel um 12,1 % reduziert werden. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (MD -39,2; 95%-KI [-48,4; -29,9]; $p < 0,001$).

Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.

Fazit:

Zusammengefasst zeigten sich keine Vorteile von Alirocumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Patientenpopulation a). Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib bei Patienten, für die Statine infrage kommen, ist damit nicht belegt.

Zu b)

Für „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt“ werden im Dossier zwei doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Studie ALTERNATIVE und CHOICE II. Beide Studien können jedoch aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden:

In die Studie ALTERNATIVE wurden Patienten mit einer Statinintoleranz und einem moderaten bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen und während der 24-wöchigen Behandlungsdauer zusätzlich zu einer Diät mit einer lipidsenkenden Therapie (ohne Statine bzw. Ezetimib) mit Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg)⁵, Ezetimib (10 mg) oder Atorvastatin (20 mg) behandelt. An die Studie schloss sich entweder eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase an oder es erfolgte eine offene, einarmige Extensionsphase mit einer geplanten Dauer von über 3 Jahren, welche noch nicht abgeschlossen ist.

Bei der Patientenpopulation b) soll es sich gemäß Zulassung um solche Patienten handeln, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.

Dabei gilt laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein Patient als statinintolerant, wenn er ein Statin in der niedrigsten Dosis⁶ und ein anderes Statin unabhängig von der Dosis aufgrund von skeletomuskulären Symptomen, die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen waren, nicht verträgt. Obwohl die eingeschlossenen Patienten als statinintolerant galten, wurde ein Teil der Patienten in der Studie ALTERNATIVE mit 20 mg Atorvastatin behandelt. Da sich in diesem Therapiearm keine erhöhte Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte und auch keine ausreichende Dokumentation der Statinintoleranz (z. B. durch Parameter wie Creatinkinase-Aktivität) der Patienten erfolgte bzw. diese Daten nicht im Dossier vorlagen, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass diese Studienpopulation der zuvor definierten Patientenpopulation b) entspricht. Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen.

In der Studie CHOICE II wurden Patienten untersucht, die ein moderates bis sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und die nicht mit Statinen sondern mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt wurden. Laut dem pharmazeutischen Unternehmer handelte es sich bei 90 % der Patienten um Patienten mit einer festgestellten Statinintoleranz. Zusätzlich zu einer Diät und bei einem Teil der Patienten außerdem zusätzlich zu einer lipidmodifizierenden Therapie (Ezetimib oder Fenofibrat als Monotherapie)⁷ erhielten die Patienten über einer Behandlungsdauer von 24 Wochen entweder Placebo oder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg)⁵. Anschließend folgte eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase bzw. eine freiwillige Extensionsphase mit einer Dauer von über 3 Jahren. Da die Studie CHOICE II zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht abgeschlossen war, legt der pharmazeutische Unternehmer für die in Betracht kommenden Patienten mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vor.

⁵ Wenn die Patienten in Woche 8 ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, konnte die Dosierung von Alirocumab ab Woche 12 von 75 mg auf 150 mg erhöht werden.

⁶ Niedrigste Statin-Dosen: 5 mg Rosuvastatin, 10 mg Atorvastatin, 10 mg Simvastatin, 20 mg Lovastatin, 40 mg Pravastatin, 40 mg Fluvastatin oder 2 mg Pitavastatin (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 57).

⁷ Diese lipidmodifizierende Therapie (LMT) wurde während des Screenings und des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht angepasst, außer bei außergewöhnlichen Umständen (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 175).

Fazit:

Insgesamt kann weder die Studie ALTERNATIVE noch die Studie CHOICE II für die Nutzenbewertung von Alirocumab bei Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.

Zu c)

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientenpopulation „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie ESCAPE als relevant. Die Studie wurde in den USA und in Deutschland durchgeführt und es wurden insgesamt 62 Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie eingeschlossen, die sich regelmäßig alle ein oder zwei Wochen einer LDL-Apherese unterzogen und ggf. zusätzlich mit medikamentöser lipidsenkender Therapie behandelt wurden. Zusätzlich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie wurden 41 Patienten mit 150 mg Alirocumab und LDL-Apherese und 21 Patienten mit Placebo und LDL-Apherese behandelt. Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug 18 Wochen (gefolgt von einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase oder einer offenen Extensionsphase mit einer Dauer von über 3 Jahren). Die Apherese-Frequenz konnte dabei in beiden Therapiearmen ab Woche 7 in Abhängigkeit vom aktuellen LDL-C Wert reduziert werden.

Da die Studie erst nach Dossiereinreichung abgeschlossen war, stellte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der 18-wöchigen Behandlungsphase für die a priori definierten Endpunkte „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“, „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl der Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (W-BQ22)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ im Stellungnahmeverfahren vor⁸.

Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE war die „Reduktion der LDL-Apherese Frequenz“. Diese Reduktion war möglich, wenn eine LDL-C-Senkung von mindestens 30 % in Woche 6 verglichen mit dem Ausgangswert an Tag 1 vorlag.

Die LDL-C-Ausgangswerte betragen in der Gesamtpopulation im Mittel 180,7 mg/dl⁹. Das gewählte Kriterium „30%ige LDL-C-Senkung“ ist allein jedoch nicht geeignet, um eine Reduktion der Apherese-Frequenz bzw. ein Aussetzen der Apherese vorzunehmen. Zum einen ist die medizinische Rationale des gewählten Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ nicht nachvollziehbar und wird auch darüber hinaus im Dossier nicht erläutert. Zum anderen führte dieses Kriterium dazu, dass einige Patienten, welche am Tag 1 einen sehr hohen LDL-C-Wert und in Woche 6 einen um 30 % reduzierten LDL-C-Wert aufwiesen, die Apherese-Frequenz reduzieren bzw. aussetzen konnten, obwohl der zu Woche 6 erreichte LDL-C-Wert deutlich über dem vom pU definierten LDL-Zielwert von 70 mg/dl lag bzw. erlaubt die Betrachtung der relativen Senkung des LDL-C-Wertes *allein* keine Aussage darüber, ob der individuelle LDL-C-Zielwert des jeweiligen Patienten erreicht wurde. Aus diesem Grund ist die Bedeutung der Reduktion der Apherese-Frequenz, und auch insbesondere dessen Auswirkung auf weitere Endpunkte, wie z. B. Unerwünschte Ereignisse, mit einer großen Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus betrifft diese Unsicherheit auch den Endpunkt „zu niedriger LDL-C-Wert (< 25 mg/dl) und danach auftretende UE“, welche in der Studie ESCAPE zusätzlich erhoben wurde, sodass auch dieser Endpunkt nicht bewertbar ist. Des Weiteren ist un-

⁸ In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung der ESCAPE-Studie in Form eines „Key Note Reports“ vor.

⁹ Siehe Dossier zu Alirocumab, Modul 4C, Seite 46.

klar, ob alle Patienten in der Studie ESCAPE, wie auch zuvor für die Patientenpopulation a) beschrieben, eine maximal tolerierte medikamentöse (Vor-)Therapie zur Lipidsenkung erhielten bzw. es wurde nicht dokumentiert, welche Gründe gegen eine weitere medikamentöse Therapieeskalation bei diesen Patienten sprachen. Da diese Patienten die vorgegebenen LDL-C-Zielwerte teilweise nicht erreichten, ergeben sich aus diesem Grund für die Aussagekraft des Endpunktes „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“ – zusätzlich zu den oben genannten – weitere Unsicherheiten.

Darüber hinaus wird auch in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

Fazit:

Zusammenfassend kann insbesondere vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ für den Endpunkt „Verringerung der LDL-Apherese Frequenz“, die Studie ESCAPE nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für die Patientenpopulation c) nicht belegt.

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

Die Zielpopulation für Alirocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit einer maximalen verträglichen Statin-Dosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder die eine Statin-Unverträglichkeit oder -kontraindikation aufweisen.

Zudem beschränkt sich die infrage kommende GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatienten gemäß der aktuell gültigen Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des G-BA, nach der Lipidsenker nur zulasten der GKV verordnungsfähig sind, für Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung und bei einem hohen kardiovaskulären Risiko (> 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Der pharmazeutische Unternehmer leitet im Dossier die Patientenzahlen für die verschiedenen Therapiesituationen größtenteils nachvollziehbar her und die Größenordnung der Angaben erscheint plausibel.

Für die Patientenpopulation c) bezieht sich der Unternehmer auf den KBV Qualitätsbericht 2014 und geht von einer 10-prozentigen Unsicherheit der Patientenzahlen aus, sodass im Dossier eine Spanne von 1.221 - 1.343 Patienten angegeben ist. Im Zuge des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der Unternehmer neue Angaben zu Patientenzahlen, insbesondere zur Patientenpopulation c), ein. Dabei geht er nun von einer Spanne von 1.472 bis 12.808 bzw. 41.082 Patienten in der Patientengruppe c) aus.

Es ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation c) nicht nur Patienten umfasst, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, sondern die Hochrisikopatienten, für die grundsätzlich die Indikation einer LDL-Apherese besteht, jedoch mit dieser nicht zwingend behandelt werden müssen.

Die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Alirocumab angegebene Anzahl der Patienten von ca. 1.500 Patienten beruht auf den Angaben zur Anzahl der Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, für die im Jahr 2014 im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ein Antrag für eine LDL-Apherese genehmigt wurde¹⁰ und stimmt mit der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Untergrenze überein. Die Zahl der Patienten, für die die Indikation einer LDL-Apherese besteht – diese aber nicht erhalten bzw. keinen Antrag stellen – lässt sich nicht genau beziffern. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der Angabe im Beschluss um eine Unterschätzung der Patientenzahl handelt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene obere Grenze der Patientenzahlen von 12.808 bzw. 41.082 Patienten wird jedoch nicht nachvollziehbar hergeleitet und als deutlich überschätzt angesehen.

2.3 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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2016).

Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch an Tabletten, Fertigpens bzw. an Behandlungen ermittelt.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Alirocumab für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie bei Erwachsenen die zweiwöchige Gabe von entweder 75 mg oder 150 mg bei Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung (> 60 %) erforderlich ist.

¹⁰ Laut KBV Qualitätsbericht 2015: 1.472 angenommene Neu- und Folgeaufträge im Jahr 2014.

Medikamentöse lipidsenkende Therapie^{11, 12}

Das Medikament der ersten Wahl zur Senkung von Cholesterinspiegeln bei primärer Hypercholesterinämie ist die Substanzklasse der Statine (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren). Zur Berechnung wird der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen. Die Leitsubstanz dieser Gruppe ist neben Pravastatin Simvastatin¹³. Die Dosierungshinweise der Fachinformation von Simvastatin wurden für die Kostendarstellung zugrunde gelegt. Die Fachinformation von Simvastatin enthält eine Dosierungsangabe unter anderem für Patienten mit primärer oder gemischter Hypercholesterinämie. Der Dosierungsbereich ist 5 mg – 80 mg pro Tag. Die maximale Tageshöchstdosis ist 80 mg, die mittlere Standard-Tagesdosis liegt bei 40 mg. Da als zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderem die maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung festgelegt wurde, wird bei der Darstellung der Kosten nur die Dosierung von 40 bis 80 mg zugrunde gelegt, auch wenn in Einzelfällen die maximal tolerierte Therapie bei geringeren Dosierungen liegen kann. Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie können die Tagesdosen als Einzeldosisgabe erfolgen. Gemäß Fachinformation¹⁴ wird die Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen. In diesem Fall erfolgt die Einnahme auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg und es ergibt sich eine Gesamtanzahl von 1.095 Tabletten pro Jahr, davon 730 Tabletten der Wirkstärke 20 mg und 365 Tabletten der Wirkstärke 40 mg.

Statine können mit weiteren Lipidsenkern kombiniert werden. Bei Unverträglichkeit oder Unangemessenheit von Statinen können diese weiteren Lipidsenker auch als Monotherapie eingesetzt oder untereinander kombiniert werden. Folgende Lipidsenker stehen zur Verfügung:

- Anionenaustauscher: zugelassene Anionenaustauscher sind Colesevelam und Colestyramin. Colestyramin ist in die Festbetragsgruppe der Anionenaustauscherharze eingruppiert. Für die Berechnung der Therapiekosten wurden sowohl die Kosten für Colesevelam als auch Colestyramin dargestellt. Für die Berechnung der Therapiekosten wurden die Kosten für beide Präparate dargestellt. Die Tagesdosis von Colestyramin beträgt bei Erwachsenen 1 - 4 Beutel pro Tag, bzw. max. 6 Beutel pro Tag. Die empfohlene Tagesdosis von Colesevelam bei einer Monotherapie liegt bei 3,75 - 4,375 g (6 - 7 Tabletten), in der Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, ist die empfohlene Tagesdosis 2,5 - 3,75 g (4 - 6 Tabletten).
- Cholesterinresorptionshemmer: Ezetimib. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/ Tag.
- Fibrate: Zu der Festbetragsgruppe der Clofibrinsäurederivate und Strukturanaloga zählen die Wirkstoffe Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat. Beispielhaft für diese Festbetragsgruppe werden die Kosten für Gemfibrozil angegeben, auch wenn die Kosten für andere Vertreter der Festbetragsgruppe die Jahrestherapiekosten niedriger liegen können. Gemfibrozil ist angezeigt für die Behandlung von primären Hypercholesterinämien und gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, mit einer Tagesdosis von 900 – 1.200 mg. Die Kombination von Gemfibrozil mit einem Statin sollte generell unterbleiben.

¹¹ Robinson et al. (2011). Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 5, 18–29.

¹² Reiner et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 32, 1769–1818.

¹³ Rahmenvorgaben nach § 84 Absatz 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2014 vom 26. September 2013 vereinbart zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

¹⁴ Fachinformation Simvastatin Heumann (Stand April 2015).

- Kombinationspräparate: Ezetimib/Simvastatin bzw. Ezetimib/Atorvastatin. Der Dosierungsbereich reicht von 10 mg Ezetimib / 10 mg Statin pro Tag bis zu 10mg Ezetimib / 80 mg Statin pro Tag.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ angezeigt. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt wöchentlich bis aller 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.

Zur Darstellung der Kosten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurden für die einzelnen Patientenpopulationen die möglichen Kombinationen der Therapien summiert und im Beschluss eine Spanne der günstigsten und teuersten Kombination abgebildet. Alirocumab kann mit anderen lipidsenkenden Therapien (mit oder ohne Statine, mit oder ohne Apherese) angewendet werden. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen für die einzelnen Patientengruppen lipidsenkende Therapien (mit oder ohne Statine, mit oder ohne Apherese) entsprechend der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweilige Patientengruppe in Frage.

Beispielsweise wird die Spanne für Alirocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien folgendermaßen abgebildet: günstigste Kombination: Alirocumab + Statin + 1 weiterer Lipidsenker (Alirocumab alle 2 Wochen + 40 mg Simvastatin + 4 g Cholestyramin) und als teuerste Kombination Alirocumab + Statin + 2 weitere Lipidsenker (Alirocumab alle 2 Wochen + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib).

Die Angabe der Kosten der LDL-Apherese setzt sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung): 15,55 €) [Stand 2016] und der Sachkostenpauschale zusammen. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt nach Auskunft von 12 von den von ihm angefragten 17 Kassenärztlichen Vereinigungen eine Spanne der Sachkostenpauschale von 869,20 € bis 1.278,23 €. Durch die unterschiedliche Anzahl der LDL-Apherese Behandlungen ergibt sich eine Kostenspanne von 26 Behandlungen à 884,75 € bis 52 Behandlungen à 1.293,78 €.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Alirocumab	zyklisch	1 x alle 2 Wochen	26
Lipidsenkende medikamentöse Therapie			
Simvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Colesevelam	kontinuierlich	1 - 2 x täglich	365
Colestyramin	kontinuierlich	1 - 3 x täglich ¹⁵	365
Ezetimib	kontinuierlich	1 x täglich	365
Ezetimib/ Simvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Ezetimib/ Atorvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Gemfibrozil	kontinuierlich	1 - 2 x täglich	365
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	zyklisch	wöchentlich bis aller 2 Wochen	26 - 52

¹⁵ Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Colestyramin für Erwachsene 1 – 4 Beutel pro Tag, bzw. maximal 6 Beutel pro Tag. Die Gabe sollte vor einer Hauptmalzeit erfolgen, somit ergibt sich eine maximal dreimalige Einnahme mit bis zu 2 Beuteln täglich.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung ¹⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab	75 mg/ FP	75 mg aller 2 Wochen	6 FP	26 FP
	150 mg/ FP	150 mg aller 2 Wochen		
Lipidsenkende medikamentöse Therapie				
Simvastatin	40 mg	40 mg	100 Tab.	365 Tab.
	80 mg	80 mg		
Colesevelam	625 mg	2,50 - 3,75 g ¹⁷ 3,75 - 4,375 g ¹⁸	180 FTab.	1.460 – 2.555 FTab.
Colestyramin	4 g	4 – 24 g	100 Beutel	365 – 2.190 Beutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100 Tab.	365 Tab.
Ezetimib/ Simvastatin	10/40 mg ¹⁹	10/40 mg	100 Tab.	365 Tab.
Ezetimib/ Atorvastatin	10/40 mg ¹⁹	10/40 mg	100 FTab.	365 FTab.
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	900 mg – 1.200 mg	100 FTab.	365 – 730 FTab.
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	nicht zutreffend		nicht zutreffend	26 – 52 Behandlungen

¹⁶ Jeweils größte Packung. Verwendete Abkürzungen: FP = Fertigpen; Tab. = Tabletten; FTab. = Filmtabletten.

¹⁷ In Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin.

¹⁸ Als Monotherapie.

¹⁹ Es sind noch weitere preisgleiche Wirkstärken verfügbar: 10/10 mg, 10/20 mg, 10/80 mg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alirocumab	2184,15€ (75 mg;150 mg)	2.060,92 € [1,77 € ²⁰ ; 121,46 € ²¹]
Lipidsenkende medikamentöse Therapie		
Simvastatin ²²	23,97 € (40 mg) 37,73 € (80 mg)	21,17 € [1,77 € ²⁰ ; 1,03 € ²¹] 33,84 € [1,77 € ²⁰ ; 2,12 € ²¹]
Colesevelam	205,31 €	192,78 € [1,77 € ²⁰ ; 10,76 € ²¹]
Colestyramin ²²	66,41 €	60,26 € [1,77 € ²⁰ ; 4,38 € ²¹]
Ezetimib	197,10 €	174,71 € [1,77 € ²⁰ ; 20,62 € ²¹]
Ezetimib/ Simvastatin	224,65 €	211,05 € [1,77 € ²⁰ ; 11,83 € ²¹]
Ezetimib/ Atorvastatin	237,30 €	223,00 € [1,77 € ²⁰ ; 12,53 € ²¹]
Gemfibrozil ²²	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,58 € [1,77 € ²⁰ ; 1,15 € ²¹] 30,59 € [1,77 € ²⁰ ; 1,84 € ²¹]
LDL-Apherese		
ggf. LDL-Apherese	-	884,75 € bis 1293,78 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

²⁰ Rabatt nach § 130 SGB V

²¹ Rabatt nach § 130a SGB V

²² Festbetrag.

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 30. Januar 2015 eingegangen am 16. Februar 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. April 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 23. Juli 2015 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. September 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. Oktober 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 2. November 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Alirocumab ist der 15. November 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. November 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Alirocumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Februar 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 22. März 2016 statt.

Mit den Schreiben vom 22. sowie vom 30. März 2016 wurde das IQWiG mit der ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. April 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. April 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Mai 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	1. September 2015	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Änderung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	7. März 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016 22./30. März 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Be- wertung von Unterlagen
AG § 35a	29. März 2016 5. April 2016 19. April 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2016	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	4. Mai 2016	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken