

# 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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)**

Vom 2. Mai 2019

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	5
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	20
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	22
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	23
	2.4 Therapiekosten .....	23
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>29</b>

## **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 folgenden 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 Absatz 1 Nummer 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Alirocumab ist der 1. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO am 31. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nachdem der Wirkstoff Alirocumab erstmalig zum 15. November 2015 in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt.

Mit Beschluss vom 4. Mai 2016 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Alirocumab ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei allen Patientengruppen nicht belegt ist.

In seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der

medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie ODYSSEY OUTCOMES (randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studie) durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 4. Oktober 2018 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 Methoden<sup>1</sup> 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**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®) gemäß Fachinformation**

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.

#### **neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019<sup>2</sup>:**

*Established atherosclerotic cardiovascular disease*

*Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors:*

- *in combination with the maximum tolerated dose of a statin with or without other lipid-lowering therapies or,*

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag noch keine deutsche Übersetzung vor.

- *alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated*

*For study results with respect to effects on LDL-C, cardiovascular events and populations studied see section 5.1.*

Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Da nicht für das gesamte Anwendungsgebiet aus dem Beschluss vom 4. Mai 2016 neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, ist nur ein Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes aus dem Beschluss vom 4. Mai 2016 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Im Folgenden werden deshalb nur die Patientenpopulationen a) „Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen“ und „b) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt“ betrachtet. Für beide Patientengruppen liegen im Vergleich zum Beschluss vom 4. Mai 2016 neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor.

Im Nachgang zum Antrag auf Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom 14. August 2018 wurde das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Praluent® mit Zulassungsentscheidung vom 11. März 2019 im laufenden Nutzenbewertungsverfahren ergänzt.

Diese größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 basiert auf der Studie ODYSSEY OUTCOMES, die auch Grundlage der vorliegenden Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist. Die vom neuen Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation überschneidet sich in Teilen mit dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet, nämlich für die Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen bzw. bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit.

Der Unterschied zwischen den Indikationen besteht primär darin, dass die Formulierung im ursprünglichen Anwendungsgebiet ausschließlich auf Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bzw. gemischter Dyslipidämie abzielt, deren LDL-C-Zielwerte unabhängig vom Vorhandensein atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen mit maximal tolerierten Statindosen nicht erreicht werden bzw. bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit und das neu ergänzte Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung umfasst. Bei diesen Patienten können laut Anwendungsgebiet die LDL-C-Werte weiter gesenkt werden, unabhängig davon, ob ein bestimmter LDL- Zielwert bereits erreicht ist oder ob eine primäre Hypercholesterinämie vorliegt.

Somit umfasst das neue Anwendungsgebiet gemäß Zulassung zusätzlich Patienten, die ggf. keine primäre Hypercholesterinämie, aber einen Bedarf für eine weitere LDL-C-Reduktion haben.

Das neue Anwendungsgebiet ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens und ist daher außer Betracht zu lassen. Aufgreifkriterium für die Durchführung der erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab ist ausschließlich der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und beschränkt sich demzufolge auf das Anwendungsgebiet, für das ein Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V am 4. Mai 2016 gefasst wurde.

Alirocumab ist unabhängig davon aufgrund des geltenden Verordnungsausschlusses in der AM-RL Anlage III Nr. 35b in dem neuen Anwendungsgebiet derzeit nicht erstattungsfähig,

solange es mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen:

### **zweckmäßige Vergleichstherapie**

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

### **zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

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 primären Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab) infrage. Arzneimittel, die Nicotinsäure(derivate) enthalten, sind in Europa nicht mehr zugelassen.

Alirocumab ist der zu bewertende Wirkstoff und kommt somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.

zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet vor:

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse für verschreibungspflichtige Arzneimittel in der vorliegenden Indikation (Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III):

- Für verschreibungspflichtige Lipidsenker liegt eine Verordnungseinschränkung vor (Nr. 35). Diese sind nur 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) verordnungsfähig.
- Für Evolocumab (für heterozygot familiär und nicht-familiäre als auch für homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Nr. 35a) und Alirocumab (nur heterozygot familiäre und nicht-familiäre Hypercholesterinämie, Nr. 35b) liegt jeweils eine Verordnungseinschränkung vor. Sie sind nicht verordnungsfähig, solange eine Therapie mit diesen Wirkstoffen mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.

Evolocumab bzw. Alirocumab sind nur verordnungsfähig bei Patienten

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.
- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapieresistenten Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (AM-RL Anlage XII):

- Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016 und vom 6. September 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Zusatznutzen für alle Patientengruppen nicht belegt)
- Alirocumab (Beschluss vom 4. Mai 2016, Ausführungen zu den Patientenpopulationen a und b werden durch den vorliegenden Beschluss ersetzt, Zusatznutzen für die Patientenpopulation c „Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ nicht belegt.)

#### Therapiehinweise (AM-RL Anlage IV)

- Der Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009) wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben. Die Verordnung von Ezetimib war laut diesem Therapiehinweis als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen).

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 Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung:

- Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apherese nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apherese 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.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht.

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT<sup>3</sup> eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert.

Als Fibrate kommen Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat infrage, wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird. Auf Basis der Zulassung können jedoch Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statins-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen.

Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt laut

---

<sup>3</sup> Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

Leitlinienempfehlung die LDL-Apherese ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie die nächste Option der Therapieeskalation dar. Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren dar. Diese können somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Optionen für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden.

Die Patientengruppe, die mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht, ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens. Vorliegend sind entsprechend weder die LDL-Apherese noch Evolocumab Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

a1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

b1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zu Patientengruppe a)

In Patientenpopulation a) sind erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit und ohne einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung enthalten.

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation a) die Daten der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. In diesen Studien wurden jedoch ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen und somit kann auf Basis dieser Studien auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung erfolgen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA eine Aufteilung der Patientengruppe a) vorgenommen, sodass eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab bei Patienten mit und ohne bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie erfolgen konnte.

a1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation a) die Daten der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Da in diesen Studien jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studien keine Bewertung der Teilpopulation a1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer die Daten der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor, in welcher ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen wurden.

## **Studie ODYSSEY OUTCOMES**

In der multizentrischen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie ODYSSEY OUTCOMES wurden ca. 19.000 Patienten  $\geq 40$  Jahre eingeschlossen, die 4 bis 52 Wochen vor Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) erlitten hatten. Im Zeitraum der Run-In-Phase von 2 bis 16 Wochen erhielten die Patienten eine patientenindividuelle Optimierung ihrer lipidsenkenden (Statin-) Therapie<sup>4</sup>. Alle Patienten, die trotz dieser intensivierten lipidsenkenden Therapie ihre Zielwerte nicht erreichten (LDL-C  $\leq 70$  mg/dl oder Apo-B  $\leq 80$  mg/dl oder non-HDL-C  $\leq 100$  mg/dl<sup>5</sup>), wurden randomisiert und erhielten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>6</sup>) oder Placebo (jeweils subkutan alle zwei Wochen). In beiden Studienarmen sollte in der Behandlungsphase die lipidsenkende Therapie und die Diät gemäß der Run-in-Phase ohne weitere Anpassungen (außer bei Unverträglichkeit) fortgeführt werden, da die Zielsetzung der Studie vorgab, die Basistherapie mit Statinen ohne weitere Eskalation langfristig stabil zu halten.

Die Studie ODYSSEY OUTCOMES war ereignisgesteuert (1613 Ereignisse im primären kombinierten Endpunkt MACE<sup>7</sup>). Die Studie wurde in der Zeit von Oktober 2012 bis Januar 2018 durchgeführt und die Behandlungsdauer betrug etwa 30 Monate.

Da Alirocumab nur für Patienten zugelassen ist, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Daten einer Subpopulation (mST-Population, ca. 46 % der Gesamtpopulation) aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor, welche innerhalb der Run-In-Phase die patientenindividuell maximal zulässige Statindosis erhielt. Dabei war ausschließlich die Gabe von Atorvastatin (maximal 80 mg pro Tag) oder Rosuvastatin (maximal 20 bis 40 mg pro Tag) erlaubt. Niedrigere Dosierungen dieser Statine waren erlaubt, sofern höhere Dosen nicht verträglich waren. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während der Behandlungsphase nicht vorgesehen.

Bei der vorgelegten mST-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES kann mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine maximal tolerierte Statindosis erhalten hat. Dementsprechend kommen diese Patienten auch für die Gabe von Alirocumab in Frage und bilden das Anwendungsgebiet der Patientengruppe a2) ab.

In der Studie wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung trotz einer maximal tolerierten Statindosis keine adäquate Kontrolle ihrer LDL-C-Werte auf; allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe wurde jedoch festgelegt, dass für die Ableitung des Zusatznutzens von Alirocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre es für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Als Vor- und Begleitbehandlung waren in der Studie neben den Statinen als lipidsenkende Wirkstoffe Ezetimib, Gallensäurebinder, Nikotinsäure, Fenofibrat oder Fenofibrinsäure und Omega-3-Fettsäuren erlaubt. Jedoch erhielt nur ein geringer Teil der Patienten der mST-Teilpopulation zusätzliche

---

<sup>4</sup> Bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufwiesen, konnten andere lipidsenkende Therapien in der Run-In-Phase herangezogen werden.

<sup>5</sup> Abkürzungen: Apo-B: Apolipoprotein B; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin.

<sup>6</sup> Falls im Monat 2 der LDL-C-Wert  $\geq 50$  mg/dl betrug, wurde die Dosis auf 150 mg Alirocumab (subkutan, alle zwei Wochen) erhöht. Des Weiteren konnte bei einem LDL-C-Wert  $< 25$  mg/dl eine Reduktion der Alirocumab-Dosis von 150 mg auf 75 mg bzw. bei LDL-C-Wert  $< 15$  mg/dl an zwei aufeinanderfolgenden Messungen ein Absetzen von Alirocumab und die Umstellung auf Placebo erfolgen.

<sup>7</sup> Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus: Zeit bis zum Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung, nicht tödlichem Herzinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

lipidsenkende Therapien außer Statinen (8,2 % im Alirocumab- und 8,8 % im Kontrollarm): Nur 3,1 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 3,8 % der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib. Des Weiteren erhielten in beiden Studienarmen ca. 2 % der Patienten Fibrate und jeweils ca. 0,1 % der Patienten Gallensäurebinder und quellende Abführmittel. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zu Studienbeginn – nach bereits vorgenommener Intensivierung der Statindosierung – im Mittel einen LDL-C-Wert von etwa 91-92 mg/dl aufwiesen und dieses Patientenkollektiv insbesondere aufgrund des aufgetretenen akuten Koronarsyndroms ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwies, kämen vorliegend insbesondere bei den Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, zusätzlich zu der maximal tolerierten Statindosis verstärkt in Frage. Auch wenn in der Studie jegliche Begleitmedikation zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, etc.) erlaubt war, gab das Studienprotokoll jedoch vor, dass eine Anpassung der in der Run-In-Phase festgelegten lipidsenkenden Hintergrundtherapie während des Studienverlaufs nicht vorgenommen werden sollte. Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte gemäß Studienprotokoll nur aus Gründen der klinischen Sicherheit oder aufgrund von Unverträglichkeit angepasst werden, wobei diese Anpassungen hauptsächlich auf eine Dosisreduktion der Statine oder ein Wechsel auf eine Medikation ohne Statine abzielte. Die Eskalation mit weiteren Lipidsenkern war nicht vorgesehen.

Die Patienten bedurften in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Dies wird auch anhand der LDL-C-Werte im Studienverlauf deutlich: Zum Studienende war im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um 27,5 % und im Kontrollarm eine Zunahme um 13,3 % zu verzeichnen. Gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>8</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>9</sup> wird bei diesem Patientenkollektiv (Patienten mit akutem Koronarsyndrom) eine Reduktion der LDL-C-Werte  $\leq 70$  mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Im Kontrollarm wiesen die Patienten jedoch LDL-C-Werte über 90 mg/dl auf. Die Studie ODYSSEY OUTCOMES sollte die Überlegenheit von Alirocumab ggü. Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der mSt-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.

## **Mortalität**

### *Gesamtmortalität*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES verstarben 3,0 % der Patienten im Alirocumab-Arm und 3,7 % der Patienten im Kontrollarm. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (HR = 0,79, 95%-KI [0,63; 1,00], p = 0,046).

---

<sup>8</sup> Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

<sup>9</sup> Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (2019): <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>

## Morbidität

### *Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE)*

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE besteht aus den Einzelkomponenten „KHK-bedingter Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ und „Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina“. Für den kombinierten Endpunkt ergeben sich für die relevante Teilpopulation statistisch signifikante Vorteile unter Alirocumab (9,2 % vs. 11,2 %, HR = 0,78, 95%-KI [0,68; 0,89],  $p < 0,001$ ). Hinsichtlich der Einzelkomponenten zeigen sich unter Alirocumab ebenso statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (6,8 % vs. 8,0 %, HR = 0,83, 95%-KI [0,71; 0,97],  $p = 0,017$ ) und „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ (1,1 % vs. 1,6 %, HR = 0,67, 95%-KI [0,47; 0,97],  $p = 0,033$ ). Für die Endpunkte „KHK-bedingter Tod“ und „Hospitalisierung wegen instabiler Angina“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, zerebrale Blutung, transitorische ischämische Attacke (TIA), venöse thromboembolische Ereignisse und kritische Extremitätenischämie*

Für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Endpunkte „zerebrale Blutung“ und „TIA“ wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Im Dossier und auch in der schriftlichen Stellungnahme<sup>10</sup> lagen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population vor.

Der Endpunkt „venöse thromboembolische Ereignisse“ besteht aus den Einzelkomponenten „tiefe Venenthrombosen“ und „Lungenembolie“. Bei 0,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 0,7 % im Kontrollarm traten venöse thromboembolische Ereignisse<sup>11</sup> auf, jedoch liegen für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes keine verwertbaren Daten im Dossier vor. Auch in der schriftlichen Stellungnahme wurden ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population für diese Endpunkte vorgelegt.

Der kombinierte Endpunkt „periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)“ setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten „periphere Revaskularisierung der unteren Extremitäten“ und „kritische Extremitätenischämie“. Im Dossier lagen für die Einzelkomponenten keine verwertbaren Daten vor. Ferner wurden in der schriftlichen Stellungnahme<sup>10</sup> ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population eingereicht.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der Studie ODYSSEY OUTCOMES nicht erhoben.

## Nebenwirkungen

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES trat bei 23,8 % der Patienten im Alirocumab-Arm und bei 26,2 % der Patienten im Kontrollarm ein SUE auf. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (HR = 0,91, 95%-KI [0,85; 0,98],  $p = 0,010$ ).

### *Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)*

In der Studie brachen 3,5 % der Patienten im Alirocumab- und 3,7 % der Patienten im Kontrollarm die Studie aufgrund eines UE ab. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

### *Allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES zeigten sich numerisch mehr „allergische Reaktionen“ im Alirocumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (8,0 % vs. 7,1 %). Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses „lokale Reaktionen an der Einstichstelle“ ergeben sich statistisch

<sup>10</sup> Siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>11</sup> Siehe Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4D, Seite 134).

signifikant mehr lokale Reaktionen unter Alirocumab im Vergleich zu Placebo (4,2 % vs. 2,5 %, HR = 1,68, 95%-KI [1,33; 2,12],  $p < 0,001$ ).

#### **Ergänzender Endpunkt – Änderung des LDL-C-Wertes**

Zu Studienbeginn lagen die LDL-C-Werte bei der relevanten Teilpopulation im Mittel bei 91-92 mg/dl. Zu Studienende wurden die LDL-C-Werte der Patienten im Alirocumab-Arm im Mittel um 27,5 % gesenkt. Im Kontrollarm hingegen nahm der LDL-C-Wert im Mittel um 13,3 % zu. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (MD -40,8; 95%-KI [-42,8; -39,5];  $p < 0,001$ ).

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 spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.

#### **Fazit Studie ODYSSEY OUTCOMES (Patientenpopulation a2)**

Die Studie untersuchte die Gabe von Alirocumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer intensivierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie (bestehend aus der maximal tolerierten Statindosis und ggf. weiteren Lipidsenkern) bei Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom erlitten hatten.

Die Patienten bedurften zu Studienbeginn in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien zu senken. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der lipidsenkenden Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen.

Dessen unbenommen zeigen die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes MACE<sup>7</sup>. Darüber hinaus zeigen sich unter Alirocumab statistisch signifikante Vorteile für die Einzelkomponenten „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“.

Für weitere Morbiditätsendpunkte ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. es liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Bei den Nebenwirkungen konnten unter Alirocumab statistisch signifikant weniger SUEs, aber mehr lokale Reaktionen an der Einstichstelle im Vergleich zu Placebo verzeichnet werden. Hinsichtlich der Therapieabbrüche ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

## **Studie COMBO II**

Bei der Studie COMBO II handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie. Es wurden 720 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (KHK oder pAVK, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weiteren Risikofaktoren) eingeschlossen, deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit der maximalen tolerierten Statindosis nicht adäquat kontrolliert werden konnte (LDL-C-Werte  $\geq 70$  mg/dl). Patienten, für die eine Statintherapie nicht infrage kam, wurden in der Studie COMBO II nicht untersucht. In der Studie 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 mg<sup>12</sup>) oder 10 mg Ezetimib in einer 2:1 Randomisierung. Das Verzerrungspotential auf Studienebene kann als gering angesehen werden. Die Studie COMBO II wurde zwischen 2012 bis 2015 durchgeführt und die Studiendauer betrug 104 Wochen. Zum Zeitpunkt der Erstbewertung lagen bereits die Daten nach 52 Wochen Behandlung vor.

Da Alirocumab nur für Patienten zugelassen ist, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Daten einer Subpopulation (mST-Population) aus der Studie COMBO II 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 20 bis 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin pro Tag oder ein Statin in einer niedrigen Dosierung, wenn unter der Statinbehandlung Muskelsymptome und / oder erhöhte Kreatinphosphokinase(CPK)-Werte, eine aktive Lebererkrankung oder erhöhte Leberwerte auftraten, oder auch, wenn Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen eingenommen wurden. Eine tägliche Dosis von 20 mg Rosuvastatin entspricht zwar nicht der maximal möglichen Dosis laut Fachinformation, jedoch sollte diese aber nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während Studiendauer nicht vorgesehen. Da jedoch ein Großteil der Patienten (80 %) eine Therapie mit den beschriebenen Maximaldosen der Statine oder weitere lipidsenkende Therapien, wie Fibrate (3,1 % im Alirocumab- und 3,6 % im Ezetimib-Arm), Gallensäurebinder, (2,3 % im Alirocumab- und 0,7 % im Ezetimib-Arm), Cholesterinresorptionshemmer (10,3 % im Alirocumab- und 15,0 % im Ezetimib-Arm), Nikotinsäure (8,4 % im Alirocumab- und 6,4 % im Ezetimib-Arm) und Omega-3-Fettsäuren (ca. 10 %) eingesetzt wurden, wird angenommen, dass die Teilpopulation eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten hat und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entspricht. In beiden Armen wurde zusätzlich zu dieser lipidsenkenden Basistherapie eine weitere Eskalation vorgenommen (im Interventionsarm Alirocumab bzw. im Kontrollarm Ezetimib), sodass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm als adäquat erachtet wird. Diese mST-Teilpopulation umfasst 262 Patienten im Alirocumab- und 140 Patienten im Ezetimib-Arm (56 % der gesamten Studienpopulation). Die Patienten waren im Mittel ca. 61-62 Jahre alt und der mittlere LDL-C-Wert zu Studienbeginn lag bei diesen Patienten bei 106 mg/dl.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

---

<sup>12</sup> Falls der LDL-C-Zielwert von  $\leq 70$  mg/dl in Woche 8 nicht erreicht wurde, konnte die Dosis von Alirocumab in Woche 12 auf 150 mg verblindet erhöht werden.

## **Mortalität**

### *Gesamtmortalität*

In der Studie COMBO II verstarben in beiden Studienarmen ca. 2 % der Patienten. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich. 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.

## **Morbidität**

### *Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE)*

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE besteht aus den Einzelkomponenten „Tod infolge koronarer Herzkrankheit“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“, „Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina“. Im Dossier lagen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor, die Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Einzelkomponenten des Endpunktes MACE traten nur wenige Ereignisse auf und es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz*

In beiden Studienarmen mussten insgesamt nur drei Patienten wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Lebensqualität wurde in der Studie COMBO II nicht erhoben.

## **Nebenwirkungen**

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In der Studie COMBO II traten bei 27,5 % der Patienten im Alirocumab-Arm und bei 26,4 % der Patienten im Ezetimib-Arm ein SUE auf. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

### *Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)*

Während der 104-wöchigen Behandlungsdauer brachen 10,3 % der Patienten im Alirocumab- und 9,3 % der Patienten im Ezetimib-Arm die Studie aufgrund eines UE ab. Es zeigen sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle*

Die Gabe von Alirocumab führte nach 104 Wochen bei 8,4% der Patienten zu allergischen Reaktionen (7,1 % im Ezetimib-Arm) und bei 3,4% der Patienten zu lokalen Reaktionen an der Einstichstelle (1,4 % im Ezetimib-Arm). Es ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Ergänzender Endpunkt – Änderung des LDL-C-Wertes**

Zu Studienbeginn lagen die LDL-C-Werte bei der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II im Mittel bei 106 mg/dl. Nach einer Behandlungsdauer von 104 Wochen konnten durch die Gabe von Alirocumab die LDL-C-Werte der Patienten im Mittel um 44,4 % gesenkt werden. Im Vergleich dazu konnten im Ezetimib-Arm die LDL-C-Werte im Mittel um 15,8 % reduziert werden. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (SMD -28,6; 95%-KI [-36,3; -20,9];  $p < 0,001$ ).

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 Studie COMBO II (Patientenpopulation a2)

Die Studie untersuchte die Gabe von Alirocumab gegenüber Ezetimib jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie (bestehend aus der maximal zulässigen Statindosis und ggf. weitere Lipidsenker) bei Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung.

In der Studie COMBO II zeigen sich nach 104 Wochen Behandlungszeit bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da diese in der Studie nicht erhoben wurde.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie COMBO II kann demnach kein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten (mit bekannter atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen, festgestellt werden.

#### Gesamtbewertung Patientenpopulation a2)

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab wird für die Patientenpopulation a2) die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie COMBO II herangezogen, die die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib über 104 Wochen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung untersucht. Es liegen die Daten einer Teilpopulation dieser Studie vor, die mit der maximal zulässigen Statindosis vorbehandelt und nachfolgend in der Studie zusätzlich zu der maximalen Statindosis entweder Alirocumab oder Ezetimib erhielt.

Bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Die Studie ODYSSEY OUTCOMES schloss Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ein. In dieser Studie wurde ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie, bestehend aus der maximal tolerierten Statindosis, vorgenommen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint bei der eingeschlossenen Patientenpopulation nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie COMBO II stellt der G-BA deshalb auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung fest, dass ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie,

die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen, nicht belegt ist.

#### Zu Patientengruppe b)

In Patientenpopulation b) sind erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit und ohne einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung enthalten.

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation b) die Daten der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen und somit kann auf Basis dieser Studie auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung erfolgen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA eine Aufteilung der Patientengruppe b) vorgenommen, sodass eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab bei Patienten mit und ohne bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie erfolgen konnte.

#### b1) Erwachsene Patienten (**ohne** bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation b) die Daten der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Wie bereits beschrieben wurden in dieser Studie Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht. Aufgrund dessen kann auf Basis dieser Studie keine Bewertung der Teilpopulation b1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### b2) Erwachsene Patienten (**mit** bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation b) die Daten der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor, in welcher ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen wurden.

#### **Studie ODYSSEY OUTCOMES**

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Patientenpopulation b) Daten der Teilpopulation mit Statin-Intoleranz (ca. 2,4 % der Gesamtpopulation) der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Wie bereits beschrieben, wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) eingeschlossen.

Die Patienten galten vorliegend als statin-intolerant, wenn diese eine bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung aufwiesen.

Diese Patienten wurden in der *a priori* definierten Subgruppe „Statine zum Zeitpunkt der Randomisierung: kein Statin“ erfasst. In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine neue Auswertung dieser Teilpopulation vor, die nur noch Patienten mit einer „dokumentierten“ Statin-Intoleranz umfassen soll. Darüber hinaus wurden in dieser Analyse nur Patienten betrachtet, die auch im Kontrollarm eine lipidsenkende Therapie erhielten. Insgesamt bleibt das konkrete Vorgehen der Selektion hinsichtlich der „dokumentierten“ Statin-Intoleranz und die Diskrepanz der selektierten Population im Vergleich zum Dossier nicht nachvollziehbar. Da die gewählte Definition einer Statin-Intoleranz<sup>13</sup> als Grundlage der Selektion der o.g. Subgruppe aus dem Dossier als nachvollziehbar erachtet wird, werden im Folgenden die Daten aus dem Dossier betrachtet.

Für die vorliegende Patientenpopulation (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie festgelegt. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten dabei mittlere LDL-C-Werte von 145 bis 148 mg/dl auf. Jedoch erhielten auch bei dieser Teilpopulation ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation, wohingegen keine Eskalation der Therapie im Kontrollarm vorgenommen wurde. Nach Randomisierung erhielten 62,7 % der Patienten im Alirocumab- und 59,9 % der Patienten im Kontrollarm andere lipidsenkende Therapien (außer Statine): 33,9 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 29,5 % der Patienten im Kontrollarm erhielten dabei Ezetimib, 12,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 7,5 % der Patienten im Kontrollarm Fibrate, 4,3 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 4,8 % der Patienten im Kontrollarm Gallensäurebinder und ein Patient (0,4%) erhielt im Kontrollarm quellende Abführmittel. Darüber hinaus wies auch ein relevanter Anteil an Patienten keine lipidsenkende Therapie auf (37,3 % im Alirocumab- bzw. 40,1 % im Kontrollarm).

Auch die Patienten der Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Statin-Intoleranz bedurften einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte zu senken. Allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie. Zum Studienende konnte dadurch im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um ca. 49 % erzielt werden, wobei im Kontrollarm keine Änderung verzeichnet werden konnte und diese Patienten auch zum Studienende einen mittleren LDL-C-Wert von ca. 145 mg/dl aufwiesen. Wie bereits beschrieben, wird gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>8</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>9</sup> bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Reduktion der LDL-C-Werte  $\leq 70$  mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das Vorgehen in der Studie ODYSSEY OUTCOMES – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.

## **Mortalität**

### *Gesamtmortalität*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES verstarben 5,6 % der Patienten im Alirocumab-Arm und 5,3 % der Patienten im Kontrollarm. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

---

<sup>13</sup> Statin-Intoleranz war laut Studienprotokoll definiert als bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung.

## **Morbidität**

### *Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE)*

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE besteht aus den „Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ und „Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina“. Für den kombinierten Endpunkt ergeben sich für die relevante Teilpopulation statistisch signifikante Vorteile unter Alirocumab (18,0 % vs. 26,0 %, HR = 0,65, 95%-KI [0,43; 0,96], p = 0,036). Hinsichtlich der Einzelkomponenten zeigen sich unter Alirocumab ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für den Endpunkt „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (14,6 % vs. 22,5 %, HR = 0,62, 95%-KI [0,40; 0,95], p = 0,030). Für die weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, zerebrale Blutung, transitorische ischämische Attacke (TIA), venöse thromboembolische Ereignisse und kritische Extremitätenischämie*

Für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte lagen im Dossier keine verwertbaren Daten für die relevante Patientenpopulation vor (analog Patientenpopulation a2).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Lebensqualität wurde in der Studie ODYSSEY OUTCOMES nicht erhoben.

## **Nebenwirkungen**

### *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES trat bei 38,6 % der Patienten im Alirocumab-Arm und bei 34,4 % der Patienten im Kontrollarm ein SUE auf. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES brachen 6,4 % der Patienten im Alirocumab- und 8,8 % der Patienten im Kontrollarm die Studie aufgrund eines UE ab. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle*

Es liegen keine Daten im Dossier für die relevante Teilpopulation vor.

## **Ergänzender Endpunkt – Änderung des LDL-C-Wertes**

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES mittlere LDL-C-Werte von ca. 148 mg/dl im Alirocumab- und ca. 145 mg/dl im Kontrollarm auf. Zum Studienende konnten die LDL-C-Werte der Patienten im Alirocumab-Arm um ca. 49 % gesenkt werden. Im Kontrollarm wiesen die Patienten keine Veränderung des LDL-C-Wertes auf. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (MD -48,7; 95%-KI [-55,1; -42,3]; 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 spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.

## **Fazit Studie ODYSSEY OUTCOMES (Patientenpopulation b2)**

Die Studie untersuchte die Gabe von Alirocumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer intensivierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie bei Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom erlitten hatten. Vorliegend werden die Patienten mit Statin-Intoleranz betrachtet (ca. 2,4 % der Gesamtpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES), welche

eine Hintergrundtherapie bestehend aus anderen lipidsenkenden Therapien (außer Statine) erhielten.

Auch die Patienten mit Statin-Intoleranz bedurften zu Studienbeginn in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien zu senken. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der lipidsenkenden Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das Vorgehen in der Studie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen.

Dessen unbenommen zeigen die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab hinsichtlich des kombinierten Endpunktes MACE<sup>7</sup> und dessen Einzelkomponente „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.

Für weitere Morbiditätsendpunkte sowie den Endpunkt Mortalität zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. es liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Auch bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Alirocumab aufgrund eines Antrages des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach Kapitel 5 §14 Verfo des G-BA. Alirocumab ist, begleitend zu einer Diät, zugelassen zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie entweder 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 bzw. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulationen a) und b), diese wurden nochmals wie folgt unterschieden:

- a1) Erwachsene Patienten (**ohne** bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen;
- a2) Erwachsene Patienten (**mit** bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder

gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen;

- b1) Erwachsene Patienten (**ohne** bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt;
- b2) Erwachsene Patienten (**mit** bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt.

#### zu Patientenpopulation a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.

Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten einer relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung ein, und untersuchten entweder die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (Studie COMBO II) oder im Vergleich zu Placebo (Studie ODYSSEY OUTCOMES), jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt entsprechend als Hintergrundtherapie die maximal tolerierte Statindosis. Da in diesen Studien jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studien keine Bewertung der Teilpopulation a1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### zu Patientenpopulation a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.

Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten einer relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung ein, und untersuchten entweder die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (Studie COMBO II) oder im Vergleich zu Placebo (Studie ODYSSEY OUTCOMES), jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt entsprechend als Hintergrundtherapie die maximal tolerierte Statindosis.

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES wurde ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zur Hintergrundtherapie, bestehend aus der maximal tolerierten Statindosis, vorgenommen. Eine Therapieeskalation im Kontrollarm war nicht vorgesehen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Patientenpopulation (Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung) nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

Die Daten der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II sind für die erneute Nutzenbewertung von Alirocumab relevant. Nach einer Behandlungszeit von 104 Wochen zeigten sich dabei bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie COMBO II wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Patientengruppe a2) nicht belegt ist.

#### zu Patientenpopulation b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.

Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studie schloss Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ein, und untersuchte die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt als Hintergrundtherapie entsprechend andere lipidsenkenden Therapien (außer Statine). Da in dieser Studie jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studie keine Bewertung der Teilpopulation b1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### zu Patientenpopulation b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.

Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studie schloss Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ein, und untersuchte die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt als Hintergrundtherapie entsprechend andere lipidsenkenden Therapien (außer Statine). In dieser Studie wurde jedoch ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zur Hintergrundtherapie vorgenommen. Eine Therapieeskalation im Kontrollarm war nicht vorgesehen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Patientenpopulation (Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung) nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

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 bezieht sich im Dossier auf den vorherigen Beschluss von Alirocumab vom 4. Mai 2016 und die zugrundeliegenden Angaben zu dem dazugehörigen Dossier. Entsprechend der damaligen Ausführungen ist die Herleitung der Patientenzahlen für die beiden Therapiesituationen nachvollziehbar und die Größenordnung der Angaben erscheint plausibel.

### **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: 7. März 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf)

Die Verordnungseinschränkung für Alirocumab (Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35b) ist zu berücksichtigen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

#### Kosten der Arzneimittel:

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Auf die 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<sup>14</sup> ist die empfohlene Dosierung entweder 75 mg Alirocumab alle zwei Wochen oder bei Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung (> 60 %) erforderlich ist, die Gabe von 150 mg (alle zwei Wochen) oder 300 mg Alirocumab (alle vier Wochen), jeweils als subkutane Gabe.

Alirocumab kann dabei entweder 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 (Patientengruppe a), oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind (Patientengruppe b), angewendet werden:

### Medikamentöse lipidsenkende Therapie

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder der gemischten Dyslipidämie folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Die Statine sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Die Berechnung erfolgte beispielhaft anhand von Simvastatin. Der Dosierungsbereich ist 5 mg bis 80 mg pro Tag. Da aber im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare Statin-Dosis vorauszusetzen ist, wird für die Kostenkalkulation näherungsweise die Spanne des Dosierungsbereiches auf 40 mg bis 80 mg eingegrenzt. Gemäß Fachinformation<sup>15</sup> wird die Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen.

Als andere lipidsenkende Therapien stehen für die beiden Patientengruppen a und b Colesevelam und Colestyramin (Anionenaustauscher), Ezetimib (Cholesterinresorptionshemmer) sowie Bezafibrat, Gemfibrozil und Fenofibrat (Fibrate) zur Wahl.

- Anionenaustauscher: Für die Berechnung der Therapiekosten wurden sowohl die Kosten für Colesevelam als auch Colestyramin 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 pro Tag.
- Fibrate: Zu der Festbetragsgruppe der Clofibrinsäurederivate und Strukturanaloga zählen die Wirkstoffe Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat, wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird. Deshalb werden die Fibrate Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil nicht für die Kostendarstellung für die Kombinationstherapie mit Alirocumab herangezogen, sofern ein Statin angezeigt ist.  
Beispielhaft für diese Festbetragsgruppe werden die Kosten für Bezafibrat angegeben.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Entsprechend der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen für die jeweilige Patientengruppe entweder Statine als Monotherapie sowie als

<sup>14</sup> Fachinformation Praluent® (Stand: Juni 2018).

<sup>15</sup> Fachinformation Simvastatin Heumann (Stand: Februar 2018).

Kombinationstherapie mit anderen lipidsenkenden Therapien oder bei Unangemessenheit oder Unverträglichkeit von Statinen diese anderen lipidsenkenden Therapien jeweils als Monotherapie infrage.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a) <u>Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen:</u>				
Alirocumab	Zyklisch, 1 x alle 2 Wochen	26	1	26
	oder			
	Zyklisch, 1 x alle 4 Wochen	13	1	13
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b) <u>Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:</u>				
Alirocumab	Zyklisch, 1 x alle 2 Wochen	26	1	26
	oder			
	Zyklisch, 1 x alle 4 Wochen	13	1	13
Bezafibrat	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b) - andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.				
Bezafibrat	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Patientenpopulation a) <u>Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen:</u>					
Alirocumab	75 mg - 150 mg	75 mg - 150 mg	1 x 75 mg - 1 x 150 mg	26 26	26 x 75 mg - 26 x 150 mg
	oder				
	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	13	26 x 150 mg
Simvastatin	40 mg -	40 mg -	1 x 40 mg -	365	365 x 40 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	80 mg	80 mg	1 x 80 mg		365 x 80 mg
Colesevelam <sup>16</sup>	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg - 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b) <u>Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:</u>					
Alirocumab	75 mg - 150 mg	75 mg 150 mg /	1 x 75 mg - 1 x 150 mg	26 26	26 x 75 mg - 26 x 150 mg
	oder				
	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	13	26 x 150 mg
Bezafibrat	400 mg / 200 mg	400 mg - 600 mg	1 x 400 mg - 3 x 200 mg	365	365 x 400 mg - 1095 x 200 mg
Colesevelam <sup>16</sup>	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.					
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam <sup>16</sup>	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg - 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

<sup>16</sup> Als Kombinationstherapie: Die empfohlene Maximaldosis von Colesevelam beträgt 6 Tabletten pro Tag (3,75 g).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation b) - andere ( <i>als Statine</i> ) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.					
Bezafibrat	400 mg - 200 mg	400 mg - 600 mg	1 x 400 mg - 3 x 200 mg	365	365 x 400 mg - 1095 x 200 mg
Colesevelam <sup>16</sup>	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg - 2190 x 625 mg
Colesevelam <sup>17</sup>	2, 5 g - 4,375 g	2, 5 g - 4,375 g	4 x 625 mg 7 x 625 mg	365	1460 x 625 mg 2555 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Alirocumab 75 mg	6 FP	1.748,79 €	1,77 €	0,00 €	1.747,02 €
Alirocumab 150 mg	6 FP	1.748,79 €	1,77 €	0,00 €	1.747,02 €
Bezafibrat <sup>18</sup> 200 mg	100 FTA	19,03 €	1,77 €	0,64 €	16,62 €
Bezafibrat 400 mg	100 RET	28,92 €	1,77 €	1,42 €	25,73 €
Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €
Colestyramin <sup>18</sup> 4g	400 GSE	53,05 €	1,77 €	3,33 €	47,95 €
Ezetimib 10 mg	100 TAB	45,77 €	1,77 €	1,65 €	42,35 €
Simvastatin <sup>18</sup> 40 mg	100 FTA	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €

<sup>17</sup> Als Monotherapie: Die empfohlene Maximaldosis von Colesevelam beträgt 7 Tabletten pro Tag (4,375 g).

<sup>18</sup> Festbetrag Stufe II.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Simvastatin <sup>18</sup> 80 mg	100 FTA	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €
Abkürzungen: FP = Fertipgen; FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKP = Hartkapseln; REK = Retard-Kapseln; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten.					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

keine

### **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.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Mai 2018, eingegangen am 18. Mai 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 30. Juli 2018 statt.

Am 31. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alirocumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Oktober 2018 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 30. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2019 statt.

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 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. März 2019 3. April 2019 17. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken