

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.11.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>Anti-Drug-Antikörper</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ 3A4
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EQ-5D	EuroQoL-5Dimensions
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
<i>gof</i>	<i>Gain of Function</i>
H'g	Hedges'g
HMG-CoA	<i>3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA</i>
i.d.R.	In der Regel
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
LDL-C	LDL-Cholesterin
mLMT	Maximale lipidmodifizierende Therapie
<i>lof</i>	<i>Loss of Function</i>
LSMD	<i>Least Square Mittelwertdifferenzen</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
mLMT	Maximal verträgliche medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
NAb	Neutralisierender Antikörper
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
RR	<i>Risk Ratio</i>
SAM	Statin-assoziierte Myopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
UEBI	UE von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
WBQ-22	<i>Well Being Questionnaire 22 Items</i>
zVT	<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Prof. Dr. med. W. Dieter Paar
Position:	Direktor Medizin
Adresse:	Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin
Telefon:	030 2575 2815
Fax:	030 2575 2189
E-Mail:	Dieter.Paar@Sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	sanofi-aventis groupe
Anschrift:	54, rue La Boétie F – 75008 Paris Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Alirocumab
Handelsname:	Praluent®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Alirocumab (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.

Das primäre Ziel der Behandlung ist die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch eine Reduktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C). Die stark ausgeprägte, positive Korrelation zwischen hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde durch Studien zur Pathophysiologie, epidemiologische Studien, genetische Studien, klinische Studien sowie zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien (RCT) – unabhängig vom LDL-C-modulierenden Wirkprinzip – hinreichend belegt.

Alirocumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper (mAb), der spezifisch und mit hoher Affinität die Protease Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bindet. PCSK9 wird vor allem in der Leber exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der LDL-C-Konzentration im Blut. PCSK9 bindet spezifisch an den LDL-Rezeptor und induziert dessen lysosomalen Abbau. PCSK9 verringert dadurch die Menge an LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenoberfläche, die zur Aufnahme von LDL-Partikeln zur Verfügung steht, wodurch sich die LDL-C-Konzentration im Blut erhöht. Durch die Bindung von Alirocumab an PCSK9 wird die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert. Dadurch erhöht Alirocumab die Verfügbarkeit der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und steigert die LDL-C-Aufnahme durch die Hepatozyten. In der Folge nimmt die LDL-C-Konzentration im Blut ab.

Studien bei Patienten mit einer *gain-of-function (gof)*- bzw. *loss-of-function (lof)*-Mutationen des PCSK9-Gens unterstreichen die kausale Rolle des LDL-C in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen. Beide Mutationen belegen, dass es sich dabei um ein physiologisches Wirkprinzip handelt, welches im Falle der *lof*-Mutationen zu einem deutlich reduzierten kardiovaskulären Risiko führt. *Gof*-Mutationen hingegen sind ursächlich für das Auftreten einer familiären Hypercholesterinämie (FH) und für das damit einhergehende erhöhte kardiovaskuläre Risiko verantwortlich. Patienten mit ausgeprägter *gof*-Mutation versterben häufig schon vor Erreichen des vierzigsten Lebensjahres an Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Darüber hinaus vermag Alirocumab der Statin-induzierten Erhöhung der PCSK9-Expression entgegenzuwirken. Hinzu kommt, dass die mit einer Statintherapie assoziierten Muskelbeschwerden (Myopathien) unter einer Therapie mit Alirocumab nur gering ausgeprägt sind, so dass Alirocumab auch für Patienten mit einer Statinunverträglichkeit, insbesondere der Statin-assoziierten Myopathie (SAM), eine sinnvolle Therapieoption darstellt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ¹
<p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.</p>	23. September 2015	A ² , C ³
<p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.</p>	23. September 2015	B
<p>1: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>2: Anwendungsgebiet A umfasst laut G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, und für die Statine in Frage kommen.</p> <p>3: Anwendungsgebiet C umfasst laut G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 sowie vom 08. Mai 2014 (2014-B-011) erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie ²	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (mLMT)
B	Patienten mit einer Statintoleranz ³	anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie
C	Patienten mit therapierefraktären Verläufen ⁴	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)
1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 2: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen. 3: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statintoleranz). 4: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Anwendungsgebiet von Alirocumab wurde für Teilanwendungsgebiet C in der ersten G-BA-Beratung (2014-B-011) vom 08. Mai 2014 festgelegt. Im Rahmen der zweiten Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilanwendungsgebiete A und B festgelegt und für Teilanwendungsgebiet C bestätigt. Im September 2015 erfolgte eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der Bezeichnung der Teilpopulationen durch den G-BA aufgrund der Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Alirocumab im Juli 2015.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zu A: Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Der G-BA weist darauf hin, dass keine Evidenz vorliegt¹, dass die Kombination von Statinen mit anderen Lipidsenkern eine Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit Statinen aufweist. Dementsprechend erfordert die maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung nicht zwingend eine Kombinationstherapie, sondern zunächst eine Anpassung des Statins (ggfs. Wechsel des Wirkstoffs) oder eine Erhöhung der Statindosis im Hinblick auf bestmögliche Verträglichkeit und maximale LDL-C-Senkung. Diese Anforderungen an die zVT wurden in den Studien, die zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet A herangezogen werden, umgesetzt.

Zu B: Der Festlegung des G-BA wird bedingt gefolgt.

Laut Fachinformation kann Alirocumab bei Patienten mit Statinintoleranz als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien verordnet werden. Dementsprechend sieht Sanofi den vom GBA geforderten ausschließlichen Vergleich mit einer lipidsenkenden Monotherapie als nicht zielführend an. Auch die evidenzbasierten Leitlinien empfehlen eine Kombination von mehreren lipidsenkenden Arzneimitteln bei Patienten mit Statinintoleranz und unzureichendem Ansprechen einzusetzen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die unter einer lipidsenkenden Monotherapie die angestrebten LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Aus Sicht von Sanofi ist daher der Vergleich von Patienten, die Alirocumab +/- weitere lipidmodifizierenden Therapien (LMT) erhalten haben, versus Patienten, die eine andere lipidsenkende Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben, medizinisch indiziert. Dieser Vergleich ist in der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE abgebildet und steht im Einklang mit dem Anwendungsgebiet von Alirocumab.

Dennoch wurde dem Wunsch des G-BA entsprochen, und der Vergleich der Monotherapien in Form von Subgruppenauswertungen zusätzlich dargestellt.

Zu C: Der Festlegung des G-BA „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)“ wird gefolgt.

¹ Die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie (publiziert am 18. Juni 2015) waren zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs (15. April 2015) noch nicht bekannt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zu A: Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie

Für Teilanwendungsgebiet A liegen acht Phase-III-Studien vor. Es handelt sich bei allen Studien um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale (Ausnahme: COMBO I) und multizentrische Studien. Sämtliche Studien entsprechen der Evidenzstufe Ib (bzw. die meta-analytische Zusammenfassung der Studien der Evidenzstufe Ia) und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6).

Alirocumab wurde in allen Studien in Kombination mit Diät und einer medikamentösen Hintergrundtherapie eingesetzt. Die medikamentöse Hintergrundtherapie war eine maximale lipidmodifizierende Therapie (mLMT) und bestand aus einem **Hochdosis-Statin oder einem Statin in maximal tolerierter Dosis jeweils mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien**. In allen Studien wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT) umgesetzt:

Komparator (mLMT)	Beschreibung
Ezetimib _{+mLMT}	Behandlung mit Ezetimib zusätzlich zur mLMT
Statin _{mLMT}	Behandlung mit maximaler Statindosis mit oder ohne weitere LMT
Placebo _{+mLMT}	Behandlung mit Placebo für Alirocumab zusätzlich zur mLMT

Es wurden Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Daten zur Mortalität wurden im Rahmen der Auswertung unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Morbidität

Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

Der Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ wurde in der Studie ODYSSEY LONG TERM post-hoc anhand der Sicherheitsdaten ausgewertet. Es handelt sich um einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kombinierten Endpunkt aus vier Ereignissen (MACE, *major adverse cardiovascular events*): Tod infolge koronarer Herzkrankheit (KHK), nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge einer instabilen Angina pectoris.

In der ODYSSEY LONG TERM-Studie traten nach 18 Monaten Behandlungsdauer bei 1,7 % der Patienten mit Alirocumab_{+mLMT} und bei 3,3 % der Patienten mit Placebo_{+mLMT} MACE auf (RR [95 % KI]: 0,53 [0,310; 0,898]). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 47 %. Dieser Unterschied kommt vor allem durch das seltenere Auftreten von tödlichen Ereignissen infolge KHK (RR [95 % KI]: 0,29 [0,085; 0,989]) und nicht-tödlichen Myokardinfarkten (RR [95 % KI]: 0,40 [0,198; 0,791]) unter Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zu Placebo_{+mLMT} zustande. Das Schlaganfallrisiko und die Häufigkeit von instabiler Angina pectoris werden durch die Behandlung mit Alirocumab nicht signifikant beeinflusst.

Änderung des LDL-C-Wertes

In allen Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber der mLMT hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 und 52 Wochen. Insgesamt erwies sich der Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} als unabhängig von der Definition der mLMT und konnte mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit belegt werden.

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien zeigte nach 24 Wochen einen statistisch hochsignifikanten Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und der mLMT (LSMD [95% KI] in Bezug auf die LDL-C-Reduktion: -41,60 % [-50,96; -32,25]). Das Ergebnis konnte auch für die Beobachtungszeit von 52 Wochen bestätigt werden; hier zeigte der Gesamteffektschätzer über alle Studien einen statistisch hochsignifikanten Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und der mLMT (LSMD [95% KI]: -48,56 % [-60,42; -36,69]), der einem sehr großen, klinisch relevanten Effekt ($H'g < -1,3$) von Alirocumab_{+mLMT} im Vergleich zur mLMT ($H'g$ [95% KI] p-Wert: -1,54 [-1,93; -1,15] < 0,001) in Bezug auf die LDL-C-Reduktion entspricht.

Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

In allen Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} gegenüber der mLMT hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 und 52 Wochen erreicht haben.

Der Gesamteffektschätzer über alle Studien zeigte nach 24 Wochen – unabhängig von der Definition der mLMT – sowohl für das OR als auch für das RR einen statistisch hochsignifikanten Effekt zu Gunsten der Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} bezüglich der LDL-C-Zielwerterreichung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings konnten die Studien aufgrund der bestehenden Heterogenität nicht meta-analytisch zusammengefasst werden. Im Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Placebo_{+mLMT} ergab sich ebenfalls ein statistisch hochsignifikanter Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich der LDL-C-Zielwerterreichung sowohl bei Betrachtung des OR (55,22 [31,35; 97,29]) als auch des RR (11,47 [8,09; 16,27]). Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Ezetimib_{+mLMT} zeigte für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OR ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte (OR [95% KI]: 4,81 [2,74; 8,43]). Der Vergleich von Alirocumab_{+mLMT} mit Statin_{mLMT} ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte, sowohl für das OR (12,28 [2,41; 62,46]) als auch für das RR (2,44 [1,00; 5,93]).

Insgesamt erwies sich der Vorteil von Alirocumab_{+mLMT} als unabhängig von der Definition der mLMT und konnte mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit belegt werden.

Dies wird auch durch das Ergebnis der Auswertung nach 52 Wochen bestätigt. Die Gesamteffektschätzer für das OR und RR über alle Studien zeigten – unabhängig von der Definition der mLMT – einen positiven und statistisch signifikanten Effekt der Behandlung mit Alirocumab bezüglich des Erreichens der LDL-C-Zielwerte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT (OR [95% KI]: 36,58 [8,64; 154,87] und RR [95% KI]: 9,16 [2,91; 28,91]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Hypercholesterinämie ist eine asymptomatische, oft über Jahrzehnte fortschreitende chronische Erkrankung, deren Auswirkungen für die Patienten erst bei Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses spürbar werden. Aufgrund des fehlenden subjektiven Krankheitserlebens bei Patienten mit Hypercholesterinämie existiert kein validiertes krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des generischen Instruments EQ-5D erhoben; ein messbarer Effekt der Behandlung mit Alirocumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität war jedoch nicht zu erwarten. Der Gesamteffektschätzer über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – zeigte nach 24 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen Alirocumab und der mLMT bei hoher Homogenität zwischen den Studien. Nach 52 Wochen konnte diese Einschätzung bestätigt werden, wobei die Studien aufgrund einer nachgewiesenen Heterogenität nicht meta-analytisch zusammengefasst werden konnten.

Zusammenfassend ist keine unterschiedliche Wirkung von Alirocumab im Vergleich zur mLMT in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.

Sicherheit

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) in den einzelnen Studien waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – bestätigt bei hoher Homogenität, dass es bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der UE gibt (RR [95% KI]: 0,99 [0,96; 1,02]).

Schwerwiegende UE (SUE) traten insgesamt selten auf. Die Gesamtraten der SUE in den einzelnen Studien waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien bestätigt bei hoher Homogenität, dass es bei Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der SUE gibt (RR [95% KI]: 0,97 [0,85; 1,12]).

Die Rate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge war sehr gering. Todesfälle betrafen hauptsächlich Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, und kardiovaskuläre Ereignisse waren die häufigste Todesursache. Der Gesamteffekt über alle Studien zeigt einen signifikanten Vorteil für Alirocumab_{+mLMT} gegenüber der mLMT hinsichtlich der Rate der UE mit Todesfolge bei unbedeutender Heterogenität (RR [95% KI]: 0,43 [0,21; 0,86]). Insgesamt müssen diese Daten aber aufgrund der geringen Ereignisraten zurückhaltend interpretiert werden.²

Die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, war gering und die Raten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse über alle Studien – unabhängig von der Definition der mLMT – bestätigt bei hoher Homogenität, dass es bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT keinen Unterschied hinsichtlich der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, gibt (RR [95% KI]: 1,12 [0,87; 1,43]).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) waren schwerwiegende oder nicht-schwerwiegende UE, die in den Studienprotokollen präspezifiziert waren und gesondert dokumentiert wurden. Diese wurden unter anderem im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang von sehr niedrigen LDL-C-Werten und bestimmten unerwünschten Ereignissen, wie neurologischen oder neurokognitiven Ereignissen, betrachtet. Bei der Auswertung der UEBI zeigte sich kein Unterschied in der Inzidenz von neurologischen oder neurokognitiven Ereignissen (auch nicht in der Subpopulation der Patienten mit LDL-C-Werten < 25 mg/dl), Leberschäden oder hämolytischer Anämie. Insgesamt traten diese Ereignisse sehr selten oder gar nicht auf. UEBI, die bei Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} geringfügig häufiger auftraten als bei den Patienten der Kontrollgruppen, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen und ophthalmologische Ereignisse. Die meisten Ereignisse waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Es wurden keine Sicherheitsrisiken in Bezug auf ophthalmologische Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung mit Alirocumab identifiziert. Das Auftreten von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle sowie das Auftreten von allergischen Reaktionen in Form von Pruritus (Juckreiz) wurden als potentielle Nebenwirkungen von Alirocumab in die Fachinformation aufgenommen.

² Zu beachten ist, dass die meta-analytische Zusammenfassung (Gesamteffekt) bezüglich der Rate der UE mit Todesfolge die Ereignisse der Studie LONG TERM beinhaltet, die bereits in den Endpunkt „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ (Morbidität) eingegangen sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse³ ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den einzelnen Studien. Auch die Meta-Analyse über alle Studien zeigt bei unbedeutender Heterogenität der Studien, dass es keinen Unterschied mit Alirocumab_{+mLMT} versus mLMT hinsichtlich der Gesamtrate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse gibt (RR [95% KI]: 1,00 [0,73; 1,37]).

Zusammenfassend kann von einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil von Alirocumab_{+mLMT} und der Vergleichstherapie mLMT ausgegangen werden.

Zu B: Patienten mit einer Statintoleranz

Für Teilanwendungsgebiet B liegt mit der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE eine zulassungsrelevante und in die Bewertung eingeschlossene Studie vor. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6).

In der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab für drei Populationen dargelegt:

Population	Alirocumab	Komparator	Beschreibung
Label-konforme Population	Alirocumab _{±LMT}	Ezetimib _{±LMT}	Alirocumab oder Ezetimib mit oder ohne weitere LMT
zVT-konforme Population	Alirocumab _{Mono}	Ezetimib _{Mono}	Alirocumab oder Ezetimib als Monotherapie
Label- und zVT-konforme Population	Alirocumab _{±LMT}	Ezetimib _{Mono}	Alirocumab mit oder ohne weitere LMT vs. Ezetimib als Monotherapie

Es wurden Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit erhoben. Daten zur Mortalität wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse ausgewertet. Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

³ Es ist zu beachten, dass sich die Endpunkte „Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse“ (Sicherheit von Alirocumab) und „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ (Verbesserung der Morbidität durch Alirocumab) in der Zielsetzung und Operationalisierung voneinander unterscheiden. Die Operationalisierung der Gesamtrate der kardiovaskulären Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsauswertung von Alirocumab umfasste mehr Ereignisse (Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt, koronare Revaskularisation) als die Definition der MACE (siehe oben). Somit sind die Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar.

Morbidität

Änderung des LDL-C-Wertes

Unabhängig von der ausgewerteten Patientenpopulation (\pm LMT oder Mono) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung nach 24 Wochen. Der absolute Unterschied in der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C betrug in der Label-konformen Population nach 24 Wochen Behandlung -30,4 % [95% KI: -36,6; -24,2]. Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g von -1,26 [95% KI: -1,51; -1,00] belegt, dass es sich um einen großen und somit klinisch relevanten Effekt handelt. In der zVT-konformen Population (Hedges' g: -1,03 [95 % KI: -1,36; -0,70]) sowie Label- und zVT-konformen Population (Hedges' g: -1,14 [95 % KI: -1,45; -0,84]) zeigte sich auf Basis sehr ähnlicher LDL-C-Werte ebenfalls eine deutliche Überlegenheit von Alirocumab gegenüber Ezetimib.

Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte erreichen

Unabhängig von der ausgewerteten Patientenpopulation (\pm LMT oder Mono) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich des Anteils der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 24 Wochen erreicht haben.

In der Label-konformen Population wurde im Vergleich von Alirocumab \pm LMT zu Ezetimib \pm LMT eine statistisch signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 43 Prozentpunkte und ein Odds Ratio von 19,5 [95% KI: 6,9; 55,2] erreicht. In der zVT-konformen Population wurde durch Alirocumab_{Mono} versus Ezetimib_{Mono} eine statistisch signifikante Erhöhung der Chance für die LDL-C-Zielwerterreichung um 33 Prozentpunkte und ein Odds Ratio von 11,3 [95% KI: 3,0; 42,1] erreicht. In der Label- und zVT-konformen Population war eine Überlegenheit von Alirocumab \pm LMT zu Ezetimib_{Mono} in der gleichen Größenordnung wie der Label-konformen Population zu beobachten.

Sicherheit

Die Gesamtraten der UE in den einzelnen Patientenpopulationen waren annähernd vergleichbar. Der Großteil der in den Studien dokumentierten unerwünschten Ereignisse war von mildem oder moderatem Schweregrad. Der Anteil der Patienten mit UE schwerer Ausprägung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

SUE waren insgesamt selten. Die Gesamtraten der SUE in den einzelnen Patientengruppen waren vergleichbar, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Alirocumab und Ezetimib konnten nicht nachgewiesen werden. UE mit Todesfolge traten nicht auf.

Bezüglich der Rate der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für Alirocumab \pm LMT gegenüber Ezetimib \pm LMT. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. UEBI wurden, mit Ausnahme der skelettmuskelassoziierten Ereignisse, bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle, neurokognitiver und ophthalmologischer Ereignisse. Leberschäden und hämolytische Anämie traten nicht auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kardiovaskuläre Ereignisse traten nur sehr selten auf und es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend lässt sich kein Vorteil bzw. Nachteil einer Behandlung ableiten, sodass ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Alirocumab und Ezetimib angenommen werden kann.

Zu C: Patienten mit therapierefraktären Verläufen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C liegt eine relevante, laufende Studie vor. Die Studie ODYSSEY ESCAPE ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie der Evidenzstufe Ib und entspricht damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6).⁴ In die Studie wurden erwachsene heFH-Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss wöchentlich oder alle zwei Wochen mit LDL-Apherese behandelt wurden. Die Voraussetzung für die Apherese-Behandlung ist eine 12-monatige unzureichende LDL-C-Senkung trotz einer maximal tolerierten lipidmodifizierenden Therapie (mLMT).

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz. Daneben werden Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität (LDL-C-Senkung), gesundheitsbezogene Lebensqualität (WBQ-22) und Sicherheit erhoben. Daten zur Mortalität werden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse ausgewertet.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Ergebnisse zur Studie ESCAPE vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst Ende November 2015 erwartet wird.

⁴ Zur Abstimmung der Studiendauer und patientenrelevanter Endpunkte der Studie ESCAPE fand ein G-BA-Beratungsgespräch (2014-B-011) am 08. Mai 2014 statt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ²
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie ³	ja
B	Patienten mit einer Statinintoleranz ⁴	ja
C	Patienten mit therapierefraktären Verläufen ⁵	k.A. ⁶

1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
2: Angabe „ja“ oder „nein“.
3: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.
4: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).
5: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.
6: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlauben. Derzeit läuft jedoch eine Phase 3-Studie (ODYSSEY ESCAPE), deren primärer Endpunkt die Reduktion der Apheresefrequenz durch die Behandlung mit Alirocumab ist.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Beschreibung des Zusatznutzens von Alirocumab erfolgte in Anlehnung an die IQWiG-Methodik. Sofern auf den jeweiligen Endpunkt anwendbar, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Konfidenzintervalle der dichotomen Effektmaße (RR, OR) bestimmt. Bei stetigen Effektmaßen (LSMD) wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Form von Hedges' g für die Beurteilung der Relevanz des Gruppenunterschiedes herangezogen.

Zu A: Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie***Morbidität***

Die Behandlung mit Alirocumab_{+mLMT} führt bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung, bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierlevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV:

- Insbesondere führt Alirocumab_{+mLMT} zu einer deutlichen Verminderung der Krankheitslast durch eine ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen (MACE, *major adverse cardiovascular events*: Tod infolge KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge einer instabilen Angina pectoris), die als schwerwiegende kausale Folgekomplikationen eines erhöhten LDL-C-Wertes belegt sind.
- Auch in den Endpunkten, die sich auf die Reduktion der LDL-C-Werte sowie die Erreichung der LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit des bereits vorhandenen kardiovaskulären Risikos beziehen, zeigte Alirocumab_{+mLMT} eine deutliche Überlegenheit gegenüber der mLMT. Somit führt eine Behandlung mit Alirocumab zu einer deutlichen Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome (LDL-C).

Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ergibt sich für den Endpunkt Morbidität aufgrund der festgestellten Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und der damit verbundenen spürbaren Linderung der Erkrankung sowie der Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT.

Lebensqualität

Da es sich bei der Hypercholesterinämie um eine asymptomatische Erkrankung ohne subjektives Krankheitserleben handelt, ist eine messbare Auswirkung der Behandlung mit Alirocumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unwahrscheinlich. Erwartungsgemäß konnte kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Alirocumab_{+mLMT} und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT abgeleitet werden. Somit ist für den Endpunkt Lebensqualität **ein Zusatznutzen nicht belegbar**.

Sicherheit

Alirocumab ist in Bezug auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Therapieabbrüche wegen unerwünschten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse sowie in Bezug auf die Gesamtraten kardiovaskulärer Ereignisse⁵ mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT vergleichbar. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge zeigte die meta-analytische Zusammenfassung der Studien einen günstigen Effekt von Alirocumab im Vergleich zur zVT von beträchtlichem Ausmaß. Aufgrund der geringen Ereignisraten ist dieses Ergebnis jedoch zurückhaltend zu interpretieren. Als Ereignisse, die möglicherweise mit Alirocumab in Verbindung stehen und die deshalb als potentielle Nebenwirkungen in die Fachinformation aufgenommen wurden, wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und allergische Reaktionen identifiziert. Diese Ereignisse traten jedoch insgesamt eher selten auf, waren vorübergehend und waren nicht schwerwiegend.

Ein Zusatznutzen/größerer Schaden von Alirocumab beim Endpunkt Sicherheit ist zusammenfassend **nicht belegbar**.

Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

Zusammenfassend ergibt sich im Teilanwendungsgebiet A für Alirocumab im Vergleich zur mLMT ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne weitere Lipidsenker ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen, und für die Statine in Frage kommen.

Zu B: Patienten mit einer Statintoleranz***Morbidität***

Die Behandlung mit Alirocumab führt bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt, zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV:

Bezüglich der Reduktion der LDL-C-Werte sowie der Erreichung der LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit des kardiovaskulären Risikos, zeigte Alirocumab eine signifikante Überlegenheit gegenüber Ezetimib. Somit führt eine Behandlung mit Alirocumab zu einer deutlichen Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome (LDL-C).

Gemäß § 5 Abs. 7 ergibt sich für den Endpunkt Morbidität aufgrund der Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib.

⁵ Hinsichtlich der Rate kardiovaskulärer Ereignisse ist zu beachten, dass die Operationalisierung der kardiovaskulären Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsauswertung mehr Ereignisse umfasste als die Definition der MACE (siehe oben), so dass das Ergebnis der Sicherheitsauswertung hinsichtlich kardiovaskulärer UE nicht mit der Auswertung des Endpunkts „Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse“ vergleichbar ist.

Sicherheit

Alirocumab ist in Bezug auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der kardiovaskulären Ereignisse, der skelettmuskelloassozierten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ezetimib vergleichbar. Ereignisse mit Todesfolge sind in der Studie ALTERNATIVE nicht aufgetreten.

Ein Zusatznutzen/größerer Schaden von Alirocumab beim Endpunkt Sicherheit ist somit **nicht belegbar**.

Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

Zusammenfassend ergibt sich im Teilanwendungsgebiet B für Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt. Dieser beträchtliche Zusatznutzen besteht über alle ausgewerteten Patientenpopulationen.

Zu C: Patienten mit therapierefraktären Verläufen

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen noch keine Daten zur Studie ODYSSEY ESCAPE vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und der Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erst Ende November 2015 erwartet wird. Aus diesem Grund können zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet C gemacht werden. Mit einer Vorlage der Ergebnisse im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird jedoch gerechnet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zu A: Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab sind erwachsene Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischten Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die (weiterhin) Statine in Frage kommen. Für diese Patienten ist möglicherweise ein Statinwechsel oder eine Dosiserhöhung zielführend, i.d.R. werden die Betroffenen jedoch eine zusätzliche LDL-C senkende Therapie (z. B. Ezetemib) benötigen. Die LDL-C-Zielwerte werden in den Leitlinien der ESC/EAS wie folgt definiert: Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (mit gesicherter KHK-Diagnose oder kardiovaskulärem Risikoäquivalent⁶) gilt ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) als Ziel der lipidsenkenden Therapie und für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gilt ein LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2,5 mmol/l) als Ziel der lipidsenkenden Therapie.

Die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation von Alirocumab umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und sehr hohem kardiovaskulären Risiko bzw. gesicherter KHK-Diagnose (Sekundärprävention), die trotz einer maximalen Statintherapie mit oder ohne weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

Zu B: Patienten mit einer Statinintoleranz

Die relevante Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab im Teilanwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht in Frage kommen.

⁶ **KHK-Diagnose (Koronare Herzkrankheit):** Akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit

Definition Risikoäquivalent: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit mindestens zwei weitere Risikofaktoren (wie Bluthochdruck, Knöchel-Arm-Index \leq 0,90, Mikro- oder Makrolbuminurie, [pre-]proliferative diabetische Retinopathie oder Laserbehandlung einer diabetischen Retinopathie, familiäre Häufung koronarer Herzkrankheit).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Obwohl Statine im Allgemeinen gut verträglich sind, treten bei einem Teil der Patienten unter Statintherapie Nebenwirkungen auf, die einen Wechsel des Statins, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung erforderlich machen können. Die möglichen Nebenwirkungen der Statine umfassen muskuloskeletale Beschwerden, gastrointestinale Beschwerden, Leberschäden, periphere Neuropathie und neurokognitive Symptome. Am häufigsten führen jedoch die statinassoziierten Muskelsymptome (SAM, statinassoziierte Myopathie) zum Wechsel oder Abbruch der Therapie. Das klinische Bild der SAM ist sehr heterogen. Beschwerden wie Muskelschmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Muskelsteifheit oder Krämpfe bei Anstrengung, die meist symmetrisch auftreten und große Muskelgruppen betreffen, werden als Myalgie bezeichnet. Oft empfinden Patienten eine Muskelschwäche. Zusätzlich können Entzündungen der Muskulatur (Myositis) auftreten. Die schwerwiegendste und seltenste Form der SAM ist die Rhabdomyolyse.

Kontraindikationen für eine Statintherapie können beispielsweise Lebererkrankungen oder die gleichzeitige Einnahme bestimmter Medikamente sein.

Zu C: Patienten mit therapierefraktären Verläufen

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab im Teilanwendungsgebiet C umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (therapierefraktäre Patienten). Dies schließt sowohl Patienten ein, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie in Kombination mit weiteren lipidmodifizierenden Therapien (LMT) die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, als auch Patienten mit einer Statintoleranz oder Kontraindikation gegen Statine, die mit einer maximalen statinfreien LMT die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Basis jeder lipidsenkenden Therapie ist immer die Einhaltung einer Diät und Modifikationen des Lebensstils (wie Bewegungsintensivierung und Aufgabe des Rauchens); bei einer nicht ausreichenden LDL-C-Senkung sind medikamentöse Therapien angezeigt. Die Therapie der ersten Wahl sind die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), die zunächst meist in einer mittleren Dosierung verabreicht werden, wodurch i.d.R. eine LDL-C-Senkung von 25–45 % erreicht werden kann. Wenn dies nicht ausreichend ist, kann die Statindosis auf die maximale Dosis gesteigert werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine Verdopplung der Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-C-Senkung führt, sondern lediglich zu einer Steigerung der LDL-C-Senkung um etwa 6 %. Die Ursache für diese nicht dosislineare Wirkung ist vermutlich die dosisabhängige Induktion der PCSK9-Expression durch Statine (vgl. Wirkung von PCSK9 in Abschnitt 1.2). Die Wirksamkeit der Statintherapie ist also

durch endogene negative Regulation limitiert. Daneben sind hohe Statindosen häufig mit Nebenwirkungen verbunden, die vor allem die Skelettmuskulatur betreffen. So können Muskelschmerzen und -entzündungen (Myositis) bis hin zu der seltenen, aber ernsthaften Nebenwirkung der Rhabdomyolyse auftreten. Aus diesem Grund kann ein Teil der Patienten nur mit einer niedrigeren Statindosis oder einer statinfreien LMT behandelt werden.

Als weitere LMT sind in Deutschland Gallensäuren-Komplexbildner, Fibrate und der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib zugelassen. Diese werden in Kombination mit Statinen verordnet. Mit Ausnahme der Fibrate wirken alle LMT indirekt auch über eine verstärkte Expression des LDL-Rezeptors. Wie für die Statine gibt es auch für Ezetimib, Fibrate und Gallensäuren-Komplexbildner Hinweise auf einen PCSK9-induzierenden Effekt.

Ein Teil der Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie erreicht auch durch eine maximale Kombinationstherapie keine ausreichende LDL-C-Senkung. Patienten, bei denen mit einer über mindestens zwölf Monate dokumentierten maximalen medikamentösen und diätischen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, können mit LDL-Apherese als einzig verbleibender Therapieoption behandelt werden. Bei FH-Patienten mit wöchentlicher Apherese wurde im Verlauf von sechs Monaten eine etwa 30%ige Reduktion der LDL-C-Ausgangswerte (Messung direkt vor der LDL-Apherese) beobachtet. Dennoch führt die LDL-Apherese in erster Linie lediglich zu einer transienten Verringerung des LDL-C im Blut. Das bedeutet, dass direkt nach Apherese die LDL-C-Konzentration im Blut zwar erheblich niedriger ist als vor der Apherese, aber im Verlauf weniger Tage wieder auf das Ausgangsniveau ansteigt. Um eine möglichst nachhaltige Reduktion des kardiovaskulären Risikos zu erreichen, wäre eine stabile und dauerhafte LDL-C-Senkung unter die in den Leitlinien definierten LDL-C-Zielwerte einer transienten LDL-C-Senkung vorzuziehen.

Zu A: Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie

Bei Patienten mit einer ausgeprägten Form einer Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen, besteht ein therapeutischer Bedarf. Bei diesen Patienten handelt es sich vorwiegend um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko (Sekundärprävention). Für diese Patienten ist Alirocumab eine neue wirksame Therapieoption, um weiteren kardiovaskulären Folgeerkrankungen der Dyslipidämie – und somit Krankheitslast und Kosten – vorzubeugen. Alirocumab stellt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und seinem günstigen Nebenwirkungsprofil eine therapeutische Verbesserung sowie eine notwendige Erweiterung des bestehenden Therapiespektrums dar.

Zu B: Patienten mit einer Statintoleranz

Bei Patienten mit einer Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Für diese Patienten ist Alirocumab eine neue wirksame Therapieoption, um kardiovaskuläre Folgeerkrankungen der Dyslipidämie – und somit Krankheitslast und Kosten – zu vermeiden. Alirocumab stellt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und seinem günstigen Nebenwirkungsprofil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine sinnvolle Alternative bzw. Ergänzung zu Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildnern und Fibraten dar.

Zu C: Patienten mit therapierefraktären Verläufen

Bei therapierefraktären Patienten mit einer ausgeprägten Form einer Dyslipidämie, die mit einer maximalen medikamentösen und diätischen Therapie keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Diese Patienten waren bisher auf die LDL-Apherese als letzte Therapieoption angewiesen, eine Therapie, die mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden ist und nicht zu einer dauerhaften Reduktion der LDL-C-Werte im erforderlichen Ausmaß führt. Für diese Patienten ist Alirocumab eine neue wirksame Therapieoption, um weitere kardiovaskuläre Folgeerkrankungen der Dyslipidämie – und somit Krankheitslast und Kosten – zu vermeiden. Alirocumab besitzt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung das Potential, die LDL-C-Werte bei therapierefraktären Patienten stabil zu senken und damit die Häufigkeit notwendiger Apherese-Behandlungen zu reduzieren bzw. die Apherese ganz zu ersetzen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation [95% KI]
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie ²	269.262 [268.271; 270.256]
B	Patienten mit einer Statinintoleranz ³	1.746 [407; 3.026]
C	Patienten mit therapierefraktären Verläufen ⁴	1.221 bis 1.343

1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
2: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.
3: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).
4: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV [95% KI]
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie ²	Gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet	beträchtlich	269.262 [268.271; 270.256]
	Patienten in der Sekundärprävention, die trotz einer maximalen Statintherapie mit oder ohne weitere lipidsenkende Arzneimittel die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen ⁶	Tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation	beträchtlich	116.025 [115.366; 116.688]
B	Patienten mit einer Statinintoleranz ³	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	beträchtlich	1.746 [407; 3.026]
C	Patienten mit therapierefraktären Verläufen ⁴	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	k.A. ⁵	1.221 bis 1.343

1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

2: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.

3: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).

4: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

5: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen. Derzeit läuft jedoch eine Phase 3-Studie (ODYSSEY ESCAPE), deren primärer Endpunkt die Reduktion der Apheresefrequenz durch die Behandlung mit Alirocumab ist.

6: Versorgungsrelevanter Anteil der Zielpopulation im Anwendungsgebiet

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ⁵
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie ^{2,6}	Alirocumab	8.930,65	1.036.178.666 [1.030.293.368 bis 1.042.099.687]
		Statintherapie	44,79 bis 131,25	5.196.760 bis 15.228.281 [5.167.243 bis 15.315.300]
		ggf. LMT	109,50 bis 2.345,49	12.704.738 bis 272.135.477 [12.632.577 bis 273.690.537]
B	Patienten mit einer Statinintoleranz ³	Alirocumab	8.930,65	15.592.915 [3.634.775 bis 27.024.147]
		ggf. LMT (ohne Statin)	109,50 bis 2.736,41	191.187 bis 4.777.772 [44.567 bis 8.280.377]
C	Patienten mit therapierefraktären Verläufen ⁴	Alirocumab	8.930,65	10.904.324 bis 11.993.863
		max. LMT	44,79 bis 3.159,44	54.689 bis 4.243.128

LMT: Lipidmodifizierende Therapie; max.: maximale

1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

2: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.

3: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).

4: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

5: Die Berechnung erfolgte unter Verwendung der GKV-Zielpopulation aus Tabelle 1-10. In Klammer sind die minimalen und maximalen Kosten auf Basis der Konfidenzintervallgrenzen dargestellt.

6: Die Berechnung der Kosten bezieht sich ausschließlich auf die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation: Patienten in der Sekundärprävention, die trotz einer maximalen Statintherapie mit oder ohne weiteren lipidsenkenden Arzneimittel die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.044.832.467 bis 1.081.117.697 (LMT: 5.221.932 bis 301.529.342)

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ⁶
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie ²	Tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation ⁵	Alirocumab	8.930,65	1.036.178.666 [1.030.293.368 bis 1.042.099.687]
			Statintherapie	44,79 bis 131,25	5.196.760 bis 15.228.281 [5.167.243 bis 15.315.300]
			ggf. LMT	109,50 bis 2.345,49	12.704.738 bis 272.135.477 [12.632.577 bis 273.690.537]
B	Patienten mit einer Statinintoleranz ³	Gesamte Zielpopulation	Alirocumab	8.930,65	15.592.915 [3.634.775 bis 27.024.147]
			ggf. LMT	109,50 bis 2.736,41	191.187 bis 4.777.772 [44.567 bis 8.280.377]
C	Patienten mit therapierefraktären Verläufen ⁴	Gesamte Zielpopulation	Alirocumab	8.930,65	10.904.324 bis 11.993.863
			max. LMT	44,79 bis 3.159,44	54.689 bis 4.243.128

LMT: Lipidmodifizierende Therapie; max.: maximale

1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

2: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.

3: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).

4: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

5: Patienten in der Sekundärprävention, die trotz einer maximalen Statintherapie mit oder ohne weiteren lipidsenkenden Arzneimittel die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

6: Die Berechnung erfolgte unter Verwendung der GKV-Zielpopulation aus Tabelle 1-10. In Klammer sind die minimalen und maximalen Kosten auf Basis der Konfidenzintervallgrenzen dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.044.832.467 bis 1.081.117.697 (LMT: 5.221.932 bis 301.529.342)

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ⁶
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie ²	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (max. LMT)	Tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation ⁵	44,79 bis 3.159,44	5.196.760 bis 366.574.026 [5.167.243 bis 368.668.735]
B	Patienten mit einer Statinintoleranz ³	anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie	Gesamte Zielpopulation	109,50 bis 2.736,41	191.187 bis 4.777.772 [44.567 bis 8.280.377]
C	Patienten mit therapierefraktären Verläufen ⁴	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)	Gesamte Zielpopulation	22.727,94 bis 134.682,86	27.750.817 bis 180.879.079
		ggf. mit max. LMT		44,79 bis 3.159,44	

LMT: Lipidmodifizierende Therapie; max.: maximale

1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

2: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.

3: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).

4: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

5: Patienten in der Sekundärprävention, die trotz einer maximalen Statintherapie mit oder ohne weiteren lipidsenkenden Arzneimittel die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

6: Die Berechnung erfolgte unter Verwendung der GKV-Zielpopulation aus Tabelle 1-10. In Klammer sind die minimalen und maximalen Kosten auf Basis der Konfidenzintervallgrenzen dargestellt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Es wird keine Unterscheidung zwischen A, B und C vorgenommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vor Beginn einer Behandlung mit Praluent müssen sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyroidismus) ausgeschlossen werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Praluent beträgt 75 mg einmal alle zwei Wochen subkutan injiziert. Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung erforderlich ist (> 60 %), können mit einer subkutanen Injektion von 150 mg alle zwei Wochen beginnen.

Die Dosierung von Praluent kann basierend auf den Patientencharakteristika, wie LDL-C-Ausgangswerte, Therapieziel und Ansprechen auf die Therapie, individuell angepasst werden. Die Lipidspiegel können vier Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration, wenn LDL-C in der Regel den Steady State erreicht hat, untersucht und die Dosis entsprechend angepasst werden (auf- oder heruntertitriert). Patienten sollten die niedrigste für die gewünschte LDL-C-Senkung erforderliche Dosis erhalten.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sich der Patient die Injektion so bald wie möglich verabreichen und danach die Behandlung zwei Wochen nach dem Tag, an dem die Dosis vergessen wurde, fortsetzen.

Art der Anwendung

Praluent wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert. Es wird empfohlen, die Einstichstelle bei jeder Injektion zu wechseln. Praluent sollte nicht in Bereiche mit einer aktiven Hauterkrankung oder Verletzung, wie zum Beispiel Sonnenbrand, Hautausschläge, Entzündungen oder Hautinfektionen, injiziert werden. Praluent darf nicht zusammen mit anderen injizierbaren Arzneimitteln an derselben Injektionsstelle angewendet werden. Nach entsprechender Einweisung in die richtige subkutane Injektionstechnik durch das medizinische Fachpersonal kann Praluent vom Patienten selbst oder von einer Pflegeperson injiziert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen, einschließlich Pruritus, sowie seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen, wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden in klinischen Studien berichtet. Wenn klinische Zeichen oder Symptome schwerwiegender allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Praluent abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

An den klinischen Studien war nur eine sehr begrenzte Anzahl von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) beteiligt. Praluent sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) wurden nicht untersucht. Praluent sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Alirocumab auf andere Arzneimittel

Da es sich bei Alirocumab um ein biologisches Arzneimittel handelt, werden keine pharmakokinetischen Effekte von Alirocumab auf andere Arzneimittel und keine Wirkung auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem erwartet.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Alirocumab

Von Statinen und anderen lipidmodifizierenden Therapien ist bekannt, dass sie die Expression von PCSK9, dem Zielprotein von Alirocumab, erhöhen. Dies führt zu einer erhöhten zielvermittelten Clearance und zu einer verringerten systemischen Exposition von Alirocumab. Verglichen mit einer Alirocumab-Monotherapie ist die Exposition gegenüber Alirocumab bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen, Ezetimib und Fenofibrat jeweils um 40 %, 15 % und 35 % niedriger. Die LDL-C-Senkung bleibt jedoch während des Dosierungsintervalls erhalten, wenn Alirocumab alle zwei Wochen angewendet wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Praluent bei Schwangeren vor. Die Anwendung von Praluent während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung mit Alirocumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alirocumab in die Muttermilch übergeht. Da die Auswirkungen von Praluent auf das gestillte Kind unbekannt sind, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Praluent zu unterbrechen ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu einer schädlichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen vor.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege und Pruritus. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch bei mit Praluent behandelten Patienten führten, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Zwischen den beiden in dem Phase-III-Programm verwendeten Dosierungen (75 mg und 150 mg) wurde kein Unterschied hinsichtlich des Sicherheitsprofils beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung und Schmerzen/Druckschmerz, wurden bei 6,1 % der mit Alirocumab behandelten Patienten gegenüber 4,1 % in der Kontrollgruppe (denen Placebo injiziert wurde) berichtet. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehend und von leichter Intensität. Die Abbruchrate aufgrund von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle war bei beiden Gruppen vergleichbar (0,2 % in der Alirocumab-Gruppe versus 0,3 % in der Kontrollgruppe).

Allgemeine allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen wurden häufiger in der Alirocumab-Gruppe (8,1 % der Patienten) als in der Kontrollgruppe (7,0 % der Patienten) berichtet, hauptsächlich infolge einer unterschiedlichen Inzidenz für Pruritus. Die beobachteten Fälle von Pruritus waren in der Regel leicht und vorübergehend. Darüber hinaus wurden in kontrollierten klinischen Studien seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen wie Überempfindlichkeit, nummeruläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis berichtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl bei Patienten im Alter von über 75 Jahren keine Sicherheitsbedenken aufgetreten sind, liegen für diese Altersgruppe nur eingeschränkte Daten vor. In kontrollierten Studien waren 1.158 (34,7 %) der mit Praluent behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt und 241 (7,2 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der mit Praluent behandelten Patienten über ≥ 75 Jahre. Mit zunehmendem Alter wurden keine signifikanten Unterschiede bei Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l)

In kontrollierten Studien hatten 796 von 3.340 Patienten (23,8 %) der mit Praluent behandelten Patienten zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l), einschließlich 288 Patienten (8,6 %) mit zwei aufeinanderfolgenden Werten < 15 mg/dl (< 0,39 mmol/l). Dies kam hauptsächlich vor, wenn Patienten, unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert oder dem Ansprechen auf die Behandlung, 150 mg Praluent alle 2 Wochen als Anfangs- und Erhaltungsdosis erhielten. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen LDL-C-Werten festgestellt.

Immunogenität/Anti-Drug-Antikörper (ADA)

In Phase-III-Studien zeigten 4,8 % der mit Alirocumab behandelten Patienten eine therapiebedingte ADA-Reaktion, im Vergleich zu 0,6 % in der Kontrollgruppe (Placebo oder Ezetimib). Die Mehrzahl der Patienten zeigte vorübergehende ADA-Reaktionen mit niedrigen Titern und ohne neutralisierende Aktivität. Patienten mit positivem ADA-Status zeigten im Vergleich zu ADA-negativen Patienten keinen Unterschied hinsichtlich Alirocumab-Exposition, Wirksamkeit oder Sicherheit, mit Ausnahme eines höheren Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle. Nur 1,2 % der Patienten wiesen neutralisierende Antikörper (NAb) auf, alle von ihnen in der Alirocumab-Gruppe. Die meisten dieser Patienten hatten nur eine positive NAb-Probe. Nur 10 Patienten (0,3 %) hatten zwei oder mehr NAb-positive Proben. Die Daten lassen nicht auf eine Korrelation zwischen der Anwesenheit neutralisierender Antikörper sowie Wirksamkeit hinsichtlich LDL-C-Senkung oder Sicherheit schließen. Daten zur Immunogenität sind weitgehend abhängig von der Sensitivität und Spezifität des Tests zum Nachweis der ADA.