

IQWiG-Berichte – Nr. 383

**Alirocumab**  
**(Addendum zum Auftrag A15-47)**

**Addendum**

Auftrag: A16-16  
Version: 1.0  
Stand: 14.04.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Alirocumab (Addendum zum Auftrag A15-47)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.03.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-16

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter:** Alirocumab, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung

**Keywords:** Alirocumab, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung A (Patienten, für die eine Statintherapie infrage kommt).....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Nachgereichte Auswertungen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Studiendesign und Studiencharakteristika.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Ergebnisse .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>10</b>
<b>3 Fragestellung C (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind).....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Nachgereichte Auswertungen .....</b>	<b>12</b>
<b>3.2 Bewertung der ESCAPE-Studie .....</b>	<b>12</b>
<b>3.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>14</b>
<b>4 Literatur .....</b>	<b>15</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin.....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin.....	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin .....	5
Tabelle 4: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin.....	7
Tabelle 5: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin.....	9
Tabelle 6: Positive und negative Effekte für Alirocumab + Statin vs. Ezetimib plus Statin – Studie COMBO II .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CK	Creatinkinase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	Low density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
W-BQ22	Well Being Questionnaire (22 items)

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.03.2016 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-47 (Alirocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Der pU hatte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Alirocumab Daten zu den Fragestellungen A (Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen) und C (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) nachgereicht. Dabei handelt es sich zum einen um neue Auswertungen zur bereits aus dem Dossier [2] bekannten Studie COMBO II (Fragestellung A) [3,4], zum anderen um eine erstmalige Auswertung der Ergebnisse der Studie ESCAPE (Fragestellung C) [5-7].

Um über den Zusatznutzen von Alirocumab beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der Studien COMBO II und ESCAPE beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Fragestellung A (Patienten, für die eine Statintherapie infrage kommt)**

### **2.1 Nachgereichte Auswertungen**

In seinem Dossier hatte der pU insgesamt 9 Studien zur Fragestellung A (Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen) vorgelegt. Keine der 9 Studien war für die Nutzenbewertung geeignet [1]. Unter diesen 9 Studien war auch die Studie COMBO II [8]. Die Studie COMBO II war dabei die einzige der 9 Studien, in der sowohl eine Therapieeskalation innerhalb der Vergleichsgruppe durchgeführt wurde (zusätzliche Gabe von Ezetimib) als auch die Behandlungs- und Beobachtungsdauer ausreichend lang war (mindestens 1 Jahr). Allerdings wurden in die Studie COMBO II zum Großteil Patienten eingeschlossen, bei denen nicht davon ausgegangen werden konnte, dass sie zuvor mit einer maximal verträglichen Statindosis behandelt worden waren. Dies ist jedoch Voraussetzung für den zulassungskonformen Einsatz von Alirocumab und die Eignung für Fragestellung A der Nutzenbewertung.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU eine Auswertung der COMBO II Studie vorgelegt, die nur solche Patienten umfasst, bei denen nach seinen Angaben von einer maximal verträglichen Statindosis ausgegangen werden kann [4]. Die Bewertung der Ergebnisse zu dieser Teilpopulation ist Gegenstand der nachfolgenden Abschnitte.

### **2.2 Studiendesign und Studiencharakteristika**

Die nachfolgenden Tabellen Tabelle 1 und Tabelle 2 beschreiben die Charakteristika der Studie COMBO II. Tabelle 3 enthält die Charakterisierung der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II.



Tabelle 1: Charakterisierung der Studie – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
COMBO II	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene HC-Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko <sup>b</sup> , deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit einem Statin nicht adäquat kontrolliert sind	jeweils in Kombination mit einem Statin Alirocumab (N = 479) Ezetimib (N = 241)  Davon relevante Teilpopulation <sup>c</sup> : Alirocumab (n = 172) Ezetimib (n = 87)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 3 Wochen</li> <li>▪ Behandlung: 104 Wochen</li> <li>▪ Nachbeobachtung: 8 Wochen</li> </ul>	126 Studienzentren in: Dänemark, Frankreich, Israel, Kanada, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine, Ungarn, USA  08/2012 – 07/2015	primär: Änderung des LDL-C-Wertes sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als Patienten mit koronarer Herzkrankheit (akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder sonstige Risikofaktoren (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens 2 weitere Risikofaktoren) mit LDL-C-Wert <math>\geq 70</math> mg/dl</p> <p>c: maximal verträgliche Statindosis: 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder Behandlung mit einer niedrigeren täglichen Statindosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Muskelsymptome und / oder erhöhte CK-Werte)</p> <p>CK: Creatinkinase; HC: Hypercholesterinämie; LDL: Low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; n: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin

Studie	Intervention	Vergleich
COMBO II	Alirocumab 75 mg q2w, s.c., von Randomisierung bis Woche 12 Dosisanpassung: 75 mg oder 150 mg q2w, s.c., von Woche 12 an bis Woche 102; Hochtitation auf 150 mg, falls LDL-C-Wert in Woche 8 $\geq$ 70 mg/dl  + Placebo für Ezetimib, qd, oral, von Randomisierung bis Woche 104	Ezetimib 10 mg qd, oral, von Randomisierung bis Woche 104 Keine Dosisanpassung erlaubt  + Placebo für Alirocumab, q2w, s.c., von Randomisierung bis Woche 102
<b>Basistherapie<sup>a</sup>:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rosuvastatin, Atorvastatin oder Simvastatin, in stabiler Dosierung ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase</li> <li>▪ stabile cholesterinsenkende Diät<sup>b</sup> vor Studienbeginn und während der Studie</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vor- und Begleittherapie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Statine als Rosuvastatin, Atorvastatin oder Simvastatin</li> <li>▪ Cholesterinabsorptionsinhibitoren (d. h., Ezetimib), Omega-3-Fettsäuren (in einer Dosierung von &gt; 1000 mg/Tag), Nikotinsäure, Komplexbildner, oder Produkte aus rotem Hefereis ab 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▪ Fibrate, ab 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▪ Nahrungsergänzungsmittel oder rezeptfreie Arzneimittel, die die Blutfettwerte beeinflussen können und nicht bis mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis verabreicht wurden</li> <li>▪ Plasmapherese, innerhalb von 2 Monaten vor oder während der Studie</li> </ul>		
<p>a: für relevante Teilpopulation, maximal verträgliche Statindosis: 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder Behandlung mit einer niedrigeren täglichen Statindosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Muskelsymptome und/oder erhöhte CK Werte)</p> <p>b: Diät gemäß NCEP-ATPIII TLC oder Äquivalent</p> <p>CK: Creatinkinase; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; q2w: alle 2 Wochen; qd: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; TLC: Therapeutic lifestyle changes; vs.: versus</p>		

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin

Studie Charakteristika Kategorie	Alirocumab + Statin N <sup>a</sup> = 172	Ezetimib + Statin N <sup>a</sup> = 87
<b>COMBO II</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (9)	60 (9)
Geschlecht [w / m], %	21 / 79	23 / 77
LDL-C zu Studienbeginn [mg/dl], MW (SD)	99,8 (29,8)	102,6 (31,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.
Ethnie, n (%)		
Weiß	165 (95,9)	78 (89,7)
Schwarz oder Afroamerikaner	4 (2,3)	5 (5,7)
Asiaten	1 (0,6)	3 (3,4)
Andere	2 (1,2)	1 (1,1)
kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)	171 (99,4)	87 (100)
koronare Herzkrankheit <sup>b</sup>	158 (91,9)	80 (92,0)
sonstige kardiovaskuläre Risikofaktoren <sup>c</sup>	55 (32,0)	20 (23,0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, koronare Revaskularisation, oder andere klinisch signifikante koronare Herzkrankheit</p> <p>c: Ischämischer Schlaganfall, periphere Arterienverschlusskrankheit, moderate chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus in Verbindung mit mindestens 2 zusätzlichen Risikofaktoren (Knöchel-Arm-Index <math>\leq</math> 0,90, Bluthochdruck, Mikro- oder Makroalbuminurie oder Urinanalyse mit Proteinwert <math>&gt;</math> 2+ zu Studienbeginn, präproliferative oder proliferative Retinopathie oder Laserbehandlung bei Retinopathie, Familiengeschichte mit frühzeitig auftretenden koronaren Herzerkrankungen)</p> <p>LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>		

Bei der Studie COMBO II handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT). Sie wurde in über 100 verschiedenen Zentren weltweit durchgeführt, wobei keines der Zentren in Deutschland angesiedelt war. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen, bei denen die vorherige Therapie nicht zu einer ausreichenden Senkung des LDL-C-Werts geführt hatte. Bei mehr als 90 % der Patienten war bereits eine koronare Herzkrankheit bekannt. Der LDL-C-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei ca. 100 mg/dl. Gemäß Zulassung kommt Alirocumab nur für Patienten infrage, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, d.h. nur für Patienten, bei denen eine zielwertgerichtete Therapiestrategie (treat to target) verfolgt wird. In die COMBO-II-Studie wurden teilweise auch Patienten mit einem LDL-C-Wert unter 70 mg/dl eingeschlossen.

Die Patienten erhielten Alirocumab bzw. Ezetimib zusätzlich zur zuvor bestehenden Statintherapie. Die vom pU in der Stellungnahme vorgenommene Abgrenzung der relevanten Teilpopulation (Vorbehandlung mit einer maximal verträglichen Statintherapie) ist sachgerecht: Die Teilpopulation umfasst nur solche Patienten, die entweder mit der höchstmöglichen Statindosis behandelt wurden oder bei denen aufgrund von muskulären Symptomen und / oder einer erhöhten Creatinkinase (CK) nur eine geringere Statindosis eingesetzt werden konnte. Dies sind lediglich ca. 36 % der in die Studie COMBO II eingeschlossenen Patienten. Das Kriterium „geringere Statindosis aufgrund von muskulären Symptomen und / oder einer erhöhten CK“ traf dabei nur auf 8 % der in die Studie COMBO II eingeschlossenen Patienten zu. Insgesamt bestätigt dies die in der Dossierbewertung zu Alirocumab beschriebene Einschätzung: Die in der COMBO-II-Studie verwendeten Einschlusskriterien waren nicht dazu geeignet, hauptsächlich Patienten mit einer individuell maximal verträglichen Statindosis einzuschließen. Für die vorliegende Bewertung ist daher nur die vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichte Teilpopulation relevant.

## 2.3 Ergebnisse

### Datenschnitte und Datenverfügbarkeit

Für die Studie COMBO II waren 2 Auswertungszeitpunkte geplant:

- 1) Zwischenauswertung nach 52 Wochen Beobachtungsdauer (primäre Analyse für die Zulassung von Alirocumab)
- 2) Auswertung nach Studienabschluss (nach 104 Wochen Behandlungsdauer + 8 Wochen Nachbeobachtung)

Die Zwischenauswertung nach 52 Wochen erfolgte auf Basis eines Datenschnitts im Mai 2014. Im Juli 2015 wurde die Studie COMBO II laut Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov planmäßig abgeschlossen [9]. Dennoch hat der pU mit seiner Stellungnahme lediglich eine Auswertung für die Teilpopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen vorgelegt. Während dies für das ursprüngliche Dossier aufgrund der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Anforderungen [10] nachvollziehbar war, ist dies für die im März 2016 mit den Stellungnahmen nachgereichte Auswertung nicht sachgerecht. Dies gilt umso mehr, als der pU selbst für die erst im Januar 2016 abgeschlossene ESCAPE-Studie eine Auswertung im Stellungnahmeverfahren vorgelegt hat.

### Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie COMBO II wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Aufgrund der selektiven Berichterstattung der Ergebnisse nur zu Woche 52 ergibt sich endpunktbezogen für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse der COMBO-II-Studie sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt. Ergänzend werden dabei auch die Ergebnisse zur LDL-C-Senkung aufgeführt, wobei diese in der vorliegenden Konstellation einen nicht validierten Surrogatendpunkt darstellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	Alirocumab + Statin		Ezetimib + Statin		Alirocumab vs. Ezetimib RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>COMBO II</b>					
<b>Mortalität</b>					
<i>Ergebnisse nach Woche 104:</i> Ergebnisse nach Woche 104 wurden vom pU nicht vorgelegt					
<i>Ergebnisse nach Woche 52:</i>					
Gesamtmortalität <sup>a</sup>	172	1 (0,6)	87	1 (1,1)	0,51 [0,03; 7,99]; 0,621 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
<i>Ergebnisse nach Woche 104:</i> Ergebnisse nach Woche 104 wurden vom pU nicht vorgelegt					
<i>Ergebnisse nach Woche 52:</i>					
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert, aus UE-Erhebung)	172	8 (4,7)	87	4 (4,6)	1,20 [0,44; 3,30]; 0,723 <sup>b</sup>
Tod infolge KHK <sup>c</sup>	172	1 (0,6)	87	0 (0)	k. A.; 0,572 <sup>d</sup>
nicht-tödlicher MI	172	3 (1,7)	87	1 (1,1)	k. A.; 0,791 <sup>d</sup>
tödlicher / nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall <sup>e</sup>	172	0 (0)	87	0 (0)	k. A.; > 0,999 <sup>d</sup>
Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina	172	1 (0,6)	87	0 (0)	k. A.; 0,572 <sup>d</sup>
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	172	0 (0)	87	1 (1,1)	k. A.; 0,175 <sup>d</sup>
ischämisch induzierte koronare Revaskularisation	172	7 (4,1)	87	3 (3,4)	k. A.; 0,851 <sup>d</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
<i>Ergebnisse nach Woche 104:</i> Ergebnisse nach Woche 104 wurden vom pU nicht vorgelegt					
<i>Ergebnisse nach Woche 52:</i>					
UE (ergänzend dargestellt)	172	136 (79,1)	87	65 (74,7)	–
SUE	172	35 (20,3)	87	19 (21,8)	0,93 [0,57; 1,53]; 0,780 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	172	14 (8,1)	87	7 (8,0)	1,01 [0,42; 2,41]; 0,979 <sup>b</sup>
allgemeine allergische Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle	172	18 (10,5)	87	3 (3,4)	k. A.; 0,053 <sup>d</sup>
a: Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche während der Behandlung zum Tode führten					
b: Chi <sup>2</sup> -Test					
c: schließt Todesfälle unbekannter Ursache mit ein					
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11])					
e: schließt unspezifizierte Schlaganfälle mit ein					

<b>Studie</b>	<b>Alirocumab + Statin</b>		<b>Ezetimib + Statin</b>		<b>Alirocumab vs. Ezetimib</b>
<b>Endpunktkategorie</b>					
<i>Zeitpunkt</i>	<b>N</b>	<b>Patienten mit</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit</b>	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Endpunkt</b>		<b>Ereignis n (%)</b>		<b>Ereignis n (%)</b>	
KI: Konfidenzintervall; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der relevanten Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 5: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – COMBO II: Alirocumab + Statin vs. Ezetimib + Statin

Studie Endpunktkategorie	Alirocumab + Statin			Ezetimib + Statin			Alirocumab vs. Ezetimib
	Zeitpunkt N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>COMBO II</b>							
<b>Ergänzender Endpunkt</b>							
<i>Ergebnisse nach Woche 104:</i> Ergebnisse nach Woche 104 wurden vom pU nicht vorgelegt							
<i>Ergebnisse nach Woche 52:</i>							
LDL-C (mg/dL)	171	99,8 (29,8)	-51,3 (2,9)	86	102,6 (31,3)	-12,1 (4,0)	-39,2 [-48,4; -29,9]; < 0,001 <sup>c</sup>
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MMRM-Auswertung der ITT-Population c: eigene Berechnung aus Angaben zum 95 % KI ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus							

## **Mortalität**

### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lagen keine Daten zum Zeitpunkt 104 Wochen vor.

Nach 52 Wochen war in jeder der beiden Behandlungsgruppen jeweils ein Todesfall aufgetreten. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab für den Endpunkt Gesamtmortalität, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

## **Morbidität**

### *Kardiovaskuläre Ereignisse*

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) erfasst und von einem Adjudizierungscommittee bewertet.

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse lagen keine Daten zum Zeitpunkt 104 Wochen vor.

Nach Woche 52 war in beiden Behandlungsgruppen bei ca. 5 % der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Auch bei den Einzelereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall etc.) war das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Alirocumab für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen weder nach 52 Wochen noch nach 104 Wochen relevante Daten vor. Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

Zu Nebenwirkungen lagen keine Daten für den Beobachtungszeitraum nach 104 Wochen vor.

Nach 52 Wochen war in beiden Behandlungsgruppen bei ca. 20 % der Patienten ein schwerwiegendes UE (SUE) aufgetreten, ca. 8 % der Patienten brachen jeweils die Behandlung wegen eines UE ab. Das Ergebnis war für beide Endpunkte nicht statistisch signifikant.

Auswertungen zu spezifischen UE wurden vom pU nur unvollständig für die relevante Teilpopulation vorgelegt, und zwar für vordefinierte UE von besonderem Interesse. Dabei zeigte sich nur für allgemeine allergische Reaktionen und allergische Reaktionen an der Einstichstelle ein numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Solche Ereignisse traten unter Alirocumab numerisch häufiger auf, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Einschränkend ist anzumerken, dass aufgrund der doppelten Verblindung und der dadurch notwendigen Placebo-Injektionen im Vergleichsarm das Risiko für solche Ereignisse vermutlich überschätzt wurde.

In der Gesamtschau ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alirocumab für UE-bezogene Endpunkte, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

## **2.4 Zusammenfassung**

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt in der Übersicht die positiven und negativen Effekte, die sich aus der Studie COMBO II für Alirocumab in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu Ezetimib plus Statin für patientenrelevante Endpunkte ergeben.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte für Alirocumab + Statin vs. Ezetimib plus Statin – Studie COMBO II

<b>Positive Effekte</b>	<b>Negative Effekte</b>
<i>Ergebnisse nach Woche 104:</i> Ergebnisse nach Woche 104 wurden nicht vorgelegt	
<i>Ergebnisse nach Woche 52:</i> keine positiven oder negativen Effekte	



In der Gesamtschau ergeben sich nach Woche 52 weder positive noch negative Effekte von Alirocumab im Vergleich mit Ezetimib auf patientenrelevante Endpunkte. Die Ergebnisse nach Woche 104 wurden vom pU nicht vorgelegt.

Zusammenfassend gibt es damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung A (Patienten, für die eine Statintherapie infrage kommt). Die Einschätzung der Dossierbewertung A15-47 ändert sich daher durch die vom pU nachgereichten Daten für Fragestellung A nicht.

### **3 Fragestellung C (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind)**

#### **3.1 Nachgereichte Auswertungen**

In seinem Dossier hatte der pU keine Studie zur Fragestellung C vorgelegt. Die Studie ESCAPE war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Im Nachgang zu seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU eine Auswertung der ESCAPE-Studie vorgelegt, und zwar in Form eines „Key Note Reports“ [5] ergänzt um einzelne Auswertungen zu Patienten aus Deutschland [6] sowie eine Aufbereitung der Daten auf Baiss der Dossievorlagen [7]. Das Studienprotokoll zur ESCAPE-Studie war bereits im ursprünglichen Dossier enthalten [12].

#### **3.2 Bewertung der ESCAPE-Studie**

Bei der Studie ESCAPE handelt es sich um eine doppelblinde RCT, die multizentrisch in den USA und Deutschland durchgeführt wurde (Anteil jeweils ca. 50 %). Eingeschlossen wurden Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie, die bereits mit einer LDL-Apherese (wöchentlich oder zweiwöchentlich) sowie ggf. zusätzlich mit medikamentöser lipidsenkender Therapie behandelt wurden. Ziel der Studie war es, den Effekt von Alirocumab auf die Frequenz der notwendigen LDL-Apheresen zu untersuchen. Zudem wurde der Effekt von Alirocumab (bzw. der antizipierten Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Auch UE, SUE, Abbrüche wegen UE und diverse Laborparameter (darunter der LDL-C-Wert) im Studienverlauf wurden erhoben.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Alirocumab vs. Placebo zugeordnet. In den ersten 6 Wochen der Studie wurde die zuvor bestehende Behandlung einschließlich der LDL-Apherese stabil gehalten. In den darauf folgenden 12 Wochen wurde die Durchführung einer LDL-Apherese jeweils vom aktuellen LDL-C-Wert abhängig gemacht. Insgesamt wurden die Patienten über 18 Wochen beobachtet.

Aus der ESCAPE-Studie kann aus mehreren Gründen kein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden:

- 1) Das in der ESCAPE-Studie verwendete Kriterium für den Verzicht auf eine LDL-Apherese ist ungeeignet. Für die Feststellung der Notwendigkeit einer LDL-Apherese wurde jeweils unmittelbar vor dem geplanten LDL-Apherese-Termin ein LDL-C-Wert erhoben. Lag dieser mindestens 30 % unterhalb des LDL-C-Werts zu Studienbeginn, wurde keine LDL-Apherese durchgeführt. Diese relative Senkung erlaubt jedoch keine Aussage darüber, ob der individuelle LDL-C-Zielwert erreicht wurde. Konkret wird beispielsweise bei einem Ausgangswert von 200 mg/dl eine LDL-C-Senkung von 30 % bereits bei einem LDL-C-Wert von 140 mg/dl erreicht. Dieser Wert liegt deutlich oberhalb der vom pU im Dossier formulierten LDL-Therapieziele (für die vorliegende

Patientenpopulation beschreibt der pU einen Zielwert von unter 70 mg/dl). Dadurch wurde zum einen die Frequenz der notwendigen LDL-Apheresen im Alirocumab-Arm unterschätzt. Zum anderen entsprach damit die Behandlung im Alirocumab-Arm nicht dem üblichen Vorgehen, wodurch auch die Ergebnisse für andere Endpunkte (UE, gesundheitsbezogene Lebensqualität) nicht verwertbar sind. Dies gilt insbesondere auch für den spezifischen Endpunkt „zu niedriger LDL-C-Wert (<25 mg/dl) und danach auftretende UE“, der in der ESCAPE-Studie separat erhoben wurde.

- 2) Es ist nicht sichergestellt, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten die individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben. Wie auch in der COMBO-II-Studie (siehe Dossierbewertung A15-47 [1] sowie Kapitel 2) lag ein breites Spektrum an Gründen für eine nicht maximale Statindosis vor. Bis zu 23 % der Patienten in der ESCAPE-Studie erfüllten nicht die vom pU für die COMBO-II-gewählte Operationalisierung zur Abgrenzung der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation (siehe Kapitel 2). Sonstige lipidmodifizierende Medikamente (einschließlich Ezetimib) wurden nur bei ca. 67 % der Patienten eingesetzt. In Konsequenz wurde damit bei einem relevanten Teil der Patienten die LDL-Apherese entweder nicht als ultima ratio eingesetzt, oder aber es wurde zwischenzeitlich die medikamentöse Behandlung aufgrund der sowieso bestehenden LDL-Apherese-Behandlung reduziert. In letzterem Fall wäre es allerdings sinnvoll gewesen, eine Eskalation der medikamentösen Therapie wieder zu ermöglichen, da die ESCAPE-Studie das Einsparpotenzial für LDL-Apheresen durch Eskalation der medikamentösen Therapie untersuchen sollte und dies dann auch im Vergleichsarm für einen fairen Vergleich sinnvoll und notwendig gewesen wäre. Im Gegensatz zur Auswertung für die COMBO-II-Studie hat der pU für die ESCAPE-Studie keine separate Auswertung der Patienten, bei denen von einer individuell maximalen lipidsenkenden Therapie ausgegangen werden kann, vorgelegt.
- 3) Mit 18 Wochen Behandlungs- und Beobachtungsdauer ist die Studie ESCAPE zu kurz, um Aussagen über eine langfristige Behandlung mit Alirocumab zu treffen. Insbesondere lässt sich aus einer Studie mit einer solch kurzen Laufzeit, unabhängig von der oben genannten fehlenden Eignung des Kriteriums für einen Verzicht auf eine LDL-Apherese, nicht ableiten, dass LDL-Apheresen bei Verwendung von Alirocumab dauerhaft nicht erforderlich sind.
- 4) Unabhängig von der Frage, ob der Endpunkt „Anzahl LDL-Apheresen“ per se patientenrelevant ist, zeigt sich in der ESCAPE-Studie kein Vorteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit der Skala W-BQ22 (Well Being Questionnaire mit 22 Items). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Differenz zu Studienbeginn) betrug 2,35 Punkte (95 %-Konfidenzintervall [-1,19, 5,88];  $p = 0,189$ ). Der pU hat in der mündlichen Anhörung zu Alirocumab argumentiert, dass die verwendete Skala möglicherweise nicht ausreichend sensitiv ist und daher kein Vorteil

von Alirocumab trotz deutlich reduzierter Apherese-Frequenz<sup>2</sup> nachgewiesen wurde. Der pU selbst begründet allerdings im Studienprotokoll der ESCAPE-Studie die Verwendung der Skala W-BQ22 damit, dass für eine andere medikamentöse Therapie (Statine) ein Vorteil gegenüber einer Apherese-Behandlung mit dieser Skala nachgewiesen wurde [12]. Die Skala W-BQ22 ist daher offenbar grundsätzlich ausreichend sensitiv für die Aufdeckung relevanter Unterschiede im vorliegenden Behandlungskontext. Unabhängig von der verwendeten Skala ist allerdings die ESCAPE-Studie auch für die Beurteilung der Effekte einer dauerhaften Alirocumab-Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu kurz.

### 3.3 Zusammenfassung

Aus der Studie ESCAPE ergibt sich zusammenfassend kein Beleg für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung C (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind). Die Einschätzung der Dossierbewertung A15-47 ändert sich daher durch die vom pU nachgereichten Daten für Fragestellung C nicht.

---

<sup>2</sup> Bezogen auf die Apherese-Frequenz zu Studienbeginn lag die Frequenz zwischen Woche 7 und Woche 18 in der Alirocumab-Gruppe bei ca. 13 %, in der Placebogruppe bei ca. 81 % (p-Wert für mediane Differenz:  $p < 0,001$ ).

#### 4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-47 [online]. 11.02.2016 [Zugriff: 26.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 362). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-47\\_Alirocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Alirocumab (Praluent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; 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; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 02.11.2015 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1215/2015-11-02\\_Modul4A\\_Alirocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1215/2015-11-02_Modul4A_Alirocumab.pdf).
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 362: Alirocumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-47. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Regeneron, Sanofi. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy; Study Number: EFC11569; Study Name: ODYSSEY COMBO II; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
5. Regeneron Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins; first step analysis key results memo [unveröffentlicht]. 2016.
6. Regeneron Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Alirocumab (Praluent): Ergänzende Daten zu Modul 4C; 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. [unveröffentlicht] [online]. 17.03.2016.

8. Sanofi. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy; study number: EFC11569; study name: ODYSSEY COMBO II; clinical study report [unveröffentlicht]. Sanofi Aventis; 2013.
9. Sanofi. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe on Top of Statin in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II) [online]. 10.2015 [Zugriff: 07.04.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644188>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
12. Regeneron Pharmaceuticals Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipid apheresis therapy; study name: ODYSSEY ESCAPE; clinical study protocol [unveröffentlicht]. Sanofi Aventis; 2014.