

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: 31.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alirocumab	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	Akutes Koronarsyndrom (<i>acute coronary syndrome</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gof	<i>Gain of function</i>
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-C	LDL-Cholesterin
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
lof	<i>Loss of function</i>
LSMD	Differenz der Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate (<i>Least square mean difference</i>)
mAb	Monoklonaler Antikörper (<i>monoclonal antibody</i>)
MACE	Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>)
mST	Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie
OR	Odds Ratio
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:	Dr.-Ing. Janine Garbe
Position:	Head Evidenzbasierte Medizin / HEOR
Adresse:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
Telefon:	+49 30 2575 2512
Fax:	+49 30 2575 2276
E-Mail:	janine.garbe@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:	C10AX14

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 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 – 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)*-Mutation des PCSK9-Gens unterstreichen die kausale Rolle des LDL-C in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen. Sowohl die *lof*- als auch die *gof*-Mutation belegen die kausale Rolle des LDL-C. So führt die *lof*-Mutation zu einem deutlich reduzierten kardiovaskulären Risiko. Eine *gof*-Mutation ist hingegen 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 einer atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankung.

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, 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)

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^a
<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>	23.09.2015	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Nicht zutreffend

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 ^a	Kurzbezeichnung	
D1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung
D2	Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätische Therapie zur Lipidsenkung
D3	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab* oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.		

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 für die in Tabelle 1-7 aufgeführten Teilanwendungsgebiete wurde am 30.07.2018 vom G-BA im Rahmen einer Beratung festgelegt (Vorgangsnummer 2018-B-114). Der Festlegung des G-BA bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

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)

Die erneute Nutzenbewertung von Alirocumab aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, die das vorliegende Dossier zugrunde liegt, umfasst die Teilpopulationen D1 und D2 (siehe Tabelle 1-7) des zugelassenen Anwendungsgebietes.

Neue Evidenz steht in erster Linie mit der Langzeitstudie ODYSSEY OUTCOMES (OUTCOMES) zur Verfügung, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Alirocumab im Hinblick auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome*; ACS) untersucht. 97,6 % der Patienten der Studie OUTCOMES sind dem Teilanwendungsgebiet D1 zuzuordnen, während es sich bei den restlichen 2,4 % der Patienten um statinintolerante Patienten handelt (Teilanwendungsgebiet D2). Da jedoch unklar ist, ob für die statinintoleranten Patienten die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllt sind, werden die Daten der statinintoleranten Patienten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ergänzend stehen für die erneute Nutzenbewertung Daten der Studie ODYSSEY COMBO II (COMBO II) zum Auswertungszeitpunkt 104 Wochen¹ zur Verfügung. Die Patienten der Studie COMBO II, bei denen es sich überwiegend um Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) handelt, sind dem Teilanwendungsgebiet D1 zuzuordnen.

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studien, die der Evidenzstufe Ib laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §5 Abs. 6) entsprechen. Alirocumab wurde in beiden Studien in Kombination mit einer Diät und einer medikamentösen Hintergrundtherapie eingesetzt. Die medikamentöse

¹ Die Studie COMBO II war mit dem Auswertungszeitpunkt 52 Wochen bereits Gegenstand der ersten Nutzenbewertung von Alirocumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hintergrundtherapie war eine statinbasierte lipidmodifizierende Therapie (LMT) mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ wurde wie folgt umgesetzt: In der Studie OUTCOMES erhielten die Patienten des Vergleichsarms eine statinbasierte LMT mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien, welche im Rahmen der zwei- bis 16-wöchigen Run-in-Phase der Studie im Hinblick auf die Statindosis intensiviert wurde². In der Studie COMBO II erhielten die Patienten des Vergleichsarms Ezetimib zusätzlich zu einer statinbasierten Hintergrundtherapie.

Für die Nutzenbewertung wurde in beiden Studien die Population der Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST-Population) als Subpopulation ausgewertet. Die mST-Population umfasst alle Patienten, die mit 80 mg Atorvastatin oder ≥ 20 -40 mg Rosuvastatin (oder 80 mg Simvastatin in COMBO II) vortherapiert wurden oder aufgrund einer dokumentierten medizinischen Notwendigkeit diese maximal zugelassenen Dosen unterschritten. Die mST-Population ist im Dossier ergänzend zur jeweiligen Gesamtpopulation dargestellt.

Die nachfolgende Tabelle 1-8 fasst die Ergebnisse der Studien OUTCOMES und COMBO II hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alirocumab

Endpunkt STUDIE	Population	Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT
Mortalität			
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	HR ^c : 0,85 [0,73; 0,98]; 0,0261 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
	mST	HR ^c : 0,792 [0,629; 0,997]; 0,0464 ^d	
Kardiovaskulärer Tod			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	HR ^c : 0,88 [0,74; 1,05]; 0,1528 ^d	Kein ZN belegt
	mST	HR ^c : 0,80 [0,60; 1,05]; 0,1044 ^d	

² In der Run-In-Phase der Studie OUTCOMES wurde bei allen Patienten die lipidmodifizierende Hintergrundtherapie eskaliert, so dass alle Patienten vor Randomisierung eine „Statin-intensive“ (40-80 mg Atorvastatin oder 20-40 mg Rosuvastatin) oder eine maximal tolerierte Atorvastatin- oder Rosuvastatin-Therapie erhielten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt <i>STUDIE</i>	Population	Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT
KHK-bedingter Tod <i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,92 [0,76; 1,11]; 0,3824 ^d HR ^c : 0,78 [0,58; 1,06]; 0,1091 ^d	Kein ZN belegt
Morbidität			
Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)			
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,86 [0,77; 0,96]; 0,0058 ^d HR ^c : 0,83 [0,71; 0,97]; 0,0171 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,73 [0,57; 0,93]; 0,0097 ^d HR ^c : 0,67 [0,47; 0,97]; 0,0326 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,61 [0,41; 0,92]; 0,0177 ^d HR ^c : 0,61 [0,36; 1,02]; 0,0567 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,88 [0,79; 0,97]; 0,0094 ^d HR ^c : 0,865 [0,749; 0,998]; 0,0462 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,98 [0,79; 1,20]; 0,8357 ^d HR ^c : 0,87 [0,64; 1,19]; 0,3833 ^d	Kein ZN belegt
Venöse thromboembolische Ereignisse			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,67 [0,44; 1,01]; 0,0556 ^d HR ^c : 0,56 [0,32; 1,01]; 0,0500 ^d	Kein ZN belegt
Periphere arterielle Verschlusskrankheit			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,69 [0,54; 0,89]; 0,0042 ^d HR ^c : 0,711 [0,507; 0,998]; 0,0475 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)			
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> , MACE) ^f			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,85 [0,78; 0,93]; 0,0003 ^d HR ^c : 0,78 [0,68; 0,89]; 0,0002 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
KHK-Ereignisse ^g			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,88 [0,81; 0,95]; 0,0013 ^d HR ^c : 0,86 [0,77; 0,96]; 0,0082 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt <i>STUDIE</i>	Population	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT	
Schwere KHK-Ereignisse ^h <i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,88 [0,80; 0,96]; 0,0060 ^d HR ^c : 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0055 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN	
Kardiovaskuläre Ereignisse ⁱ <i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,87 [0,81; 0,94]; 0,0003 ^d HR ^c : 0,85 [0,76; 0,94]; 0,0027 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN	
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall <i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	HR ^c : 0,86 [0,79; 0,93]; 0,0003 ^d HR ^c : 0,80 [0,70; 0,91]; 0,0005 ^d	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN	
LDL-C-Reduktion				
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration ^j <i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -41,4 [-42,7; -40,1]; <0,0001 SMD [95 %-KI]: 1,0 [0,9; 1,0] LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -40,8 [-42,8; -38,8]; <0,0001 SMD [95 %-KI]: 0,9 [0,9; 1,0]	Beleg für einen beträchtlichen ZN	
<i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt mST	LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -28,9 [-34,7; -23,1]; <0,0001 SMD [95 %-KI]: 0,8 [0,7; 1,00] LSMD (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -28,6 [-36,3; -20,9]; <0,0001 SMD [95 %-KI]: 0,8 [0,6; 1,0]		
Anteil der Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl <i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt mST	RR ^e : 1,82 [1,49; 2,22]; <0,0001 RR ^e : 1,78 [1,40; 2,26]; <0,0001		Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse <i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	RR ^e : 0,98 [0,968; 0,999]; 0,0348 RR ^e : 0,99 [0,97; 1,01]; 0,4806	Nicht zur ZN-Ableitung herangezogen	
<i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt mST	RR ^e : 0,99 [0,92; 1,07]; 0,8614 RR ^e : 1,00 [0,91; 1,09]; 0,9340		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt mST	RR ^e : 0,94 [0,86; 0,98]; 0,0108 RR ^e : 0,91 [0,85; 0,98]; 0,0097	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt STUDIE	Population	Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT
<i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt	RR ^e : 1,04 [0,80; 1,36]; 0,7741	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,04 [0,74; 1,46]; 0,8215	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	RR ^e : 1,06 [0,91; 1,23]; 0,4606	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,95 [0,77; 1,18]; 0,6579	
<i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt	RR ^e : 1,17 [0,70; 1,95]; 0,5610	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,11 [0,59; 2,08]; 0,7455	
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	RR ^e : 0,81 [0,67; 0,99]; 0,0385	Nicht zur ZN-Ableitung herangezogen
	mST	RR ^e : 0,77 [0,57; 1,05]; 0,0986	
<i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt	RR ^e : 0,50 [0,16; 1,54]; 0,2297	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,89 [0,22; 3,67]; 0,8726	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)			
Allergische Ereignisse			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	RR ^e : 1,02 [0,92; 1,12]; 0,7585	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,11 [0,96; 1,28]; 0,1678	
<i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt	RR ^e : 1,12 [0,65; 1,95]; 0,6758	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,18 [0,57; 2,41]; 0,6592	
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	RR ^e : 1,77 [1,50; 2,15]; <0,0001	Hinweis auf einen geringen Schaden
	mST	RR ^e : 1,68 [1,33; 2,12]; <0,0001	
<i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt	RR ^e : 2,18 [0,63; 7,58]; 0,2201	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 2,40 [0,53; 10,98]; 0,2574	
ALT ≥3 ULN oder ALT ≥2 x Baselinewert (wenn ALT zu Baseline ≥ ULN)			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	RR ^e : 0,94 [0,79; 1,13]; 0,5162	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,87 [0,66; 1,13]; 0,2897	
<i>COMBO II</i> ^{b, l}	Gesamt	RR ^e : 2,04 [0,58; 7,17]; 0,2649	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,79 [0,50; 6,39]; 0,3708	
Hämolytische Anämie			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	RR ^e : 3,00 [0,31; 28,81]; 0,3417	Kein ZN belegt
	mST	OR ^m : 7,31 [0,15; 368,38]; 0,3200	
Neurologische Ereignisse			
<i>OUTCOMES</i> ^{a, k}	Gesamt	RR ^e : 0,89 [0,78; 1,02]; 0,1006	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,88 [0,72; 1,08]; 0,2343	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt STUDIE	Population	Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT
<i>COMBO II^b</i>	Gesamt	RR ^e : 0,87 [0,42; 1,80]; 0,7048	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,65 [0,28; 1,54]; 0,3297	
Neurokognitive Störungen			
<i>OUTCOMES^{a, k}</i>	Gesamt	RR ^e : 0,85 [0,68; 1,07]; 0,1674	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,84 [0,61; 1,14]; 0,2650	
<i>COMBO II^{b, l}</i>	Gesamt	RR ^e : 0,60 [0,19; 1,96]; 0,4006	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,34 [0,26; 6,80]; 0,7272	
Leberfunktionsstörungen			
<i>OUTCOMES^{a, k}</i>	Gesamt	RR ^e : 0,94 [0,83; 1,05]; 0,2708	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,87 [0,74; 1,03]; 0,1062	
<i>COMBO II^{b, l}</i>	Gesamt	RR ^e : 0,87 [0,42; 1,80]; 0,7048	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,89 [0,40; 1,98]; 0,7766	
Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen			
<i>OUTCOMES^{a, k}</i>	Gesamt	RR ^e : 0,89 [0,81; 0,97]; 0,0085	Hinweis auf einen geringen ZN
	mST	RR ^e : 0,85 [0,75; 0,98]; 0,0203	
<i>COMBO II^{b, l}</i>	Gesamt	RR ^e : 0,93 [0,54; 1,59]; 0,7814	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 0,73 [0,34; 1,54]; 0,4084	
Neuer Diabetes mellitus			
<i>OUTCOMES^{a, k}</i>	Gesamt	RR ^e : 0,89 [0,80; 0,99]; 0,0253	Hinweis auf einen geringen ZN
	mST	RR ^e : 0,82 [0,70; 0,95]; 0,0092	
Katarakt			
<i>OUTCOMES^{a, k}</i>	Gesamt	RR ^e : 0,89 [0,70; 1,14]; 0,3731	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,03 [0,71; 1,48]; 0,8951	
Ophthalmische Ereignisse			
<i>COMBO II^{b, l}</i>	Gesamt	RR ^e : 1,13 [0,35; 3,64]; 0,8351	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,60 [0,33; 7,84]; 0,5600	
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse			
<i>COMBO II^{b, l}</i>	Gesamt	RR ^e : 1,20 [0,64; 2,25]; 0,5703	Kein ZN belegt
	mST	RR ^e : 1,34 [0,60; 2,95]; 0,4746	
^a OUTCOMES: Intervention – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT; Vergleichsgruppe – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT ^b COMBO II: Intervention – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT; Vergleichsgruppe – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT ^c HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt STUDIE	Population	Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der zVT
<p>^d p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)</p> <p>^e RR: Erhoben mittels SAS FREQ</p> <p>^f Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</p> <p>^g Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung</p> <p>^h Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) KHK-bedingter Tod, (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</p> <p>ⁱ Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung), (2) Kardiovaskulärer Tod, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall</p> <p>^j Für statistische Details siehe Modul 4D, Abschnitt 4.3.1.3.1.4</p> <p>^k OUTCOMES gesamt: N_{Alirocumab} = 9.462; N_{Kontrolle} = 9.462; OUTCOMES mST: N_{Alirocumab} = 4.417; N_{Kontrolle} = 4.373</p> <p>^l COMBO II gesamt: N_{Alirocumab} = 479; N_{Kontrolle} = 241; COMBO II mST: N_{Alirocumab} = 262; N_{Kontrolle} = 140</p> <p>^m Berechnung des Peto Odds Ratio, da nur Ereignisse in einem Behandlungsarm vorlagen</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; HR: Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i>-Cholesterin; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>); mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal verträglicher Statinvortherapie; RR: Risk Ratio; ULN: Obere Normwertgrenze (<i>upper limit of normal</i>); ZN: Zusatznutzen; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
D1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	ja
D2	Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	nein ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
c: Da unklar ist, ob für die statinintoleranten Patienten die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllt sind, werden die Daten der statinintoleranten Patienten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen für Teilanwendungsgebiet D1

Zur Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) wurden die kontrollierten, randomisierten Studien OUTCOMES und COMBO II herangezogen.

Für beide Studien erfolgte neben der Darstellung der Gesamtpopulation eine gesonderte Auswertung der Patienten, die unter einer maximal tolerierten Statin-Vortherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichten (mST-Population; Kriterien gemäß anerkannter Definition durch das IQWiG im Rahmen der Neubewertung zum Wirkstoff Evolocumab). Die Untersuchungen zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit zeigten, dass die Ergebnisse der mST-Population auf die Gesamtpopulation übertragbar sind. Es zeigten sich keine Modifikationen des Behandlungseffekts durch eine initiale maximal tolerierte Statindosis. Im Rahmen der Zusatznutzenableitung wurden daher lediglich die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Mortalität

Anhand der vorliegenden Mortalitätsdaten der Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens führt und somit zu einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Anhand der vorliegenden kardiovaskulären Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass es unter Alirocumab-Behandlung zu einer signifikanten Vermeidung nicht-tödlicher Myokardinfarkte, tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfälle, Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierungen sowie peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten kam. Zudem traten im Rahmen kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte unter Alirocumab signifikant weniger schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), allgemeine und schwere Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Ereignisse der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination Gesamtmortalität/nicht-tödlicher Myokardinfarkt/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall auf. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass eine Behandlung mit Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer statistisch signifikanten Vermeidung schwerwiegender Folgeereignisse der Hypercholesterinämie führt. Gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV ergibt sich für jeden einzelnen der oben angeführten kardiovaskulären Einzelkomponenten und Kombinationsendpunkte ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch in den Morbiditätsdaten, die sich auf die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration (Studien OUTCOMES und COMBO II) sowie das Erreichen der LDL-C-Zielwerte (Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl; COMBO II) beziehen, konnte ein signifikanter Vorteil der Alirocumab-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden. LDL-C ist ein valides Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko. Die Ergebnisse zur LDL-C-Reduktion unterstützen den Vorteil von Alirocumab gegenüber der zVT, welcher sich in den kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten der Studie OUTCOMES zeigte. Eine signifikante LDL-C-Senkung entspricht folglich einer deutlichen Verbesserung eines nicht schwerwiegenden Symptoms kardiovaskulärer Erkrankungen. Dieser Zusammenhang konnte in der Studie OUTCOMES bestätigt werden. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich für den Endpunkt Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration ein **Beleg** und für den Anteil an Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Krankheitssymptomen, einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer und einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und somit zu einer bisher noch nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender Folgeereignisse der Hypercholesterinämie führt. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität zusammenfassend ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Sicherheit

Hinsichtlich der Sicherheit lässt sich der Zusatznutzen von Alirocumab insbesondere aus den Analysen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten der Studie OUTCOMES ableiten. Die Studie OUTCOMES schloss nahezu 20.000 Patienten ein, die im Median etwa 31 Monate behandelt wurden. In der Studie COMBO II wurden hingegen nur insgesamt 720 Patienten eingeschlossen, diese wurden 24 Monate behandelt. Aufgrund der Studiengröße und der längeren Behandlungsdauer in der Studie OUTCOMES wird den Ergebnissen dieser Studie in der Bewertung ein größeres Gewicht beigemessen als der Studie COMBO II.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anhand der vorliegenden Sicherheitsdaten der Studie OUTCOMES konnte gezeigt werden, dass Alirocumab zu einer signifikanten Vermeidung unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge führt. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem eine signifikante Vermeidung von Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen sowie eine signifikante Vermeidung der Neuentstehung eines Diabetes mellitus, jedoch auch eine signifikante Zunahme lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und der Verringerung von zwei nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen und Neuentstehung eines Diabetes mellitus) der Erkrankung führt. Demgegenüber steht die relevante Zunahme einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung (lokale Reaktionen an der Injektionsstelle). In der Summe führt Alirocumab folglich zu einer bisher noch nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Sicherheit in der Summe ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patienten der Studien OUTCOMES und COMBO II sind hinsichtlich demografischer und ethnischer Parameter mit deutschen Patienten vergleichbar. Die Behandlung in den Studien entspricht dem deutschen Versorgungsstandard. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Fazit zum Zusatznutzen für Teilanwendungsgebiet DI

Die Studien OUTCOMES und COMBO II belegen anhand neuer medizinischer Daten hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit in einer Vielzahl patientenrelevanter Parameter, dass der Wirkstoff Alirocumab im vorliegenden Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Für die Ereigniszeitanalysen der Mortalitätsendpunkte und Morbiditätsendpunkte zu kardiovaskulären Einzelkomponenten bzw. kardiovaskulären Endpunktkombinationen liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie vor (OUTCOMES, Evidenzstufe 1b). Auch hinsichtlich der Responderanalyse zu Patienten, die ihren LDL-C-Zielwert erreichen, liegen Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie vor (COMBO II, Evidenzstufe 1b). Hieraus leitet sich jeweils die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Hinweis**“ ab.

Für den Morbiditätsendpunkt „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ liegen zwei randomisierte, kontrollierte Studien vor (OUTCOMES, COMBO II, Evidenzstufe 1b). Eine metaanalytische Zusammenfassung ist aufgrund der inhomogenen Studiendauer und Studienpopulation beider Studien nicht möglich. Es liegen jedoch in beiden Studien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikante Ergebnisse mit gleicher Effektrichtung vor. Hieraus leitet sich die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Beleg**“ ab.

Für die Sicherheitsanalysen lagen Daten aus den zwei randomisierten, kontrollierten Studien OUTCOMES und COMBO II (je Evidenzstufe 1b) vor. Auch hier ist eine metaanalytische Zusammenfassung aufgrund der inhomogenen Studiendauer und Studienpopulation nicht möglich. Hinsichtlich der Sicherheitsanalysen leitet sich aus der Studie OUTCOMES die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Hinweis**“ ab.

Zusammenfassend ergibt sich für Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Vorteil aufgrund der signifikanten Verringerung bzw. Vermeidung

- der Gesamtmortalität,
- nicht-tödlicher Myokardinfarkte,
- tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfälle,
- von Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris,
- Ischämie-bedingter koronarer Revaskularisierungen,
- peripherer arterieller Verschlusskrankheiten,
- schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE),
- allgemeiner Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit,
- schwerer Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit,
- kardiovaskulärer Ereignisse,
- Ereignisse der Kombination Gesamtmortalität / nicht-tödlicher Myokardinfarkt / nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall,
- schwerwiegender unerwünschter Ereignisse,
- von Diabetes mellitus oder diabetischen Komplikationen (im Rahmen von UESI)
- der Neuentstehung eines Diabetes mellitus (im Rahmen von UESI)

sowie aufgrund der signifikanten Vorteile

- beim Erreichen der LDL-C-Zielwerte (Patienten mit LDL-C-Konzentration <70 mg/dl)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- als auch in der prozentualen Änderung der LDL-C-Konzentration, die bereits umfassend in der Erstbewertung anhand einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden konnte.

Demgegenüber steht nur ein Nachteil in einer der beiden Studien durch die signifikante Zunahme lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle.

In der Gesamtschau ergibt sich für Alirocumab ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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 (Teilanwendungsgebiet D1). Dieser Zusatznutzen konnte insbesondere für Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom (Patientenpopulation der Studie OUTCOMES) gezeigt werden. Darüber hinaus besteht insgesamt für Hypercholesterinämie-Hochrisikopatienten (Patienten in der Sekundärprävention) ein Zusatznutzen für Alirocumab in der vorliegenden Indikation, wie die Daten der Studie COMBO II zur LDL-C-Senkung belegen.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung wurde von Sanofi bereits auf Basis der zahlreichen Zulassungsstudien ein beträchtlicher Zusatznutzen für Alirocumab abgeleitet. Dieser wurde mit der deutlichen Überlegenheit von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der LDL-C-Senkung begründet. Die nun vorliegende neue Evidenz zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos infolge der LDL-C-Senkung durch Alirocumab bestätigt die Einschätzung bezüglich des Zusatznutzens, die von Sanofi im Rahmen der ersten Nutzenbewertung getroffen wurde.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen für Teilanwendungsgebiet D2

Daten zum Teilanwendungsgebiet D2 wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen der Studie OUTCOMES erhoben. Trotz des enormen Verlustes statistischer Power konnte auch für diese Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Alirocumab gegenüber der Vergleichsintervention hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Einzelkomponenten und kardiovaskulärer Kombinationsendpunkte gezeigt werden.

Die Daten zum Teilanwendungsgebiet D2 werden dennoch im Dossier nur ergänzend dargestellt und nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da unklar ist, ob die Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllt sind.

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)

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) 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, die aber für eine Statintherapie weiterhin in Frage kommen (**Teilanwendungsgebiet D1**), sowie Patienten, die für eine Statintherapie aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen (Patienten mit Statintoleranz) oder Kontraindikationen nicht in Frage kommen (**Teilanwendungsgebiet D2**). Kontraindikationen für eine Statintherapie können sich aus Komorbiditäten, wie Lebererkrankungen, oder aus der gleichzeitigen Einnahme von bestimmten Medikamenten ergeben.

Des Weiteren umfasst das Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind (**Teilanwendungsgebiet D3**). 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.

Die LDL-C-Zielwerte werden in den Leitlinien der ESC/EAS basierend auf dem kardiovaskulären Risiko der Patienten definiert:

- Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, also Patienten mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung oder schwerwiegenden Risikofaktoren ist das Ziel der lipidsenkenden Therapie ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige LDL-C-Senkung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist das Ziel der lipidsenkenden Therapie ein LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige LDL-C-Senkung.

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 atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erhöhter LDL-C-Werte können schwerwiegende Komplikationen verursachen, die mit einem erheblichen Risiko für bleibende Beeinträchtigungen (z. B. Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sind und häufig zum Tod des Patienten führen können. Dementsprechend ist das Ziel der Behandlung mit Alirocumab die Verhinderung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen durch die Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut.

Die LMT der ersten Wahl stellen Statine dar. Ein Teil der Hypercholesterinämie-Patienten erzielt jedoch auch durch die Behandlung mit einer maximalen Statindosis keine ausreichende LDL-C-Senkung. Zudem sind hohe Statindosen besonders häufig mit Nebenwirkungen verbunden, die vor allem die Skelettmuskulatur betreffen. Infolge solcher auftretenden Nebenwirkungen können nicht alle Patienten mit einer maximalen Statindosis behandelt werden, um ihre LDL-C-Zielwerte zu erreichen.

Die Kombinationstherapie mit einem Statin und einer weiteren LMT (beispielsweise Ezetimib) führt zu einer stärkeren LDL-C-Senkung als die Statintherapie allein. Trotzdem erreichen nicht alle Patienten durch eine Kombinationstherapie eine ausreichende LDL-C-Senkung. Dies betrifft vor allem Patienten mit sehr hohen LDL-C-Ausgangswerten. Zudem sind auch statinfreie LMT mit bestimmten Nebenwirkungen assoziiert.

Statinfreie LMT zeigen generell eine geringere Wirksamkeit als Statine bezüglich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung. Somit erreichen statinintolerante Patienten, insbesondere bei hohen LDL-C-Ausgangswerten, durch die alleinige Therapie mit Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildnern oder Fibraten keine ausreichende LDL-C-Senkung.

Alirocumab gehört zur Klasse der PCSK9-Inhibitoren, die einen innovativen Wirkmechanismus nutzen. Alirocumab bewirkt eine sehr ausgeprägte LDL-C-Senkung. In Kombination mit Statinen und anderen LMT ist Alirocumab besonders wirksam, da es deren PCSK9-induzierenden Effekt entgegenwirkt. Als vollständig humaner monoklonaler Antikörper zeigt Alirocumab zudem eine sehr gute Verträglichkeit mit geringen Nebenwirkungsraten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alirocumab stellt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und seinem günstigen Nebenwirkungsprofil eine therapeutische Verbesserung sowie eine sinnvolle Erweiterung des bestehenden Therapiespektrums dar. Der therapeutische Bedarf für eine Behandlung mit Alirocumab besteht vor allem bei Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und ausgeprägter Hypercholesterinämie, bei denen die LMT meist eine Sekundärprävention darstellt. Insbesondere Patienten mit einem kurz zurückliegenden akuten Koronarsyndrom haben ein sehr hohes Risiko, erneut ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden und bedürfen somit einer besonders potenten LDL-C-Senkung. Die Antikörperbasierte PCSK9-Inhibition stellt für diese Patienten eine wirksame Möglichkeit der Prävention weiterer kardiovaskulärer Folgeerkrankungen der Hypercholesterinämie dar. Sie bietet damit die Option die Behandlungskosten durch mögliche Folgeerkrankungen zu reduzieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	ca. 270.000 ³
D2	Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt	ca. 1.750
D3	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	15.058 – 52.411

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

³ Aufgrund der Herleitungsmethodik stellt die Angabe zur Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet D1 eine Überschätzung dar, da auch Patienten aus Teilanwendungsgebiet D3 enthalten sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	Sekundärpräventionspatienten^b (Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit gesicherter koronarer Herzerkrankung (KHK) oder einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese)	beträchtlich	116.025 [115.366;116.688]
		ACS-Patienten (Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit einem kürzlich (innerhalb der letzten 12 Monate) aufgetretenen akuten Koronarsyndrom in der Anamnese)	beträchtlich	61.730 - 82.306
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Versorgungsrelevante Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet D1				

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 1-12 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	Alirocumab	7.708,80 – 8.351,20	2.081.376.000 – 2.254.824.000
		Statintherapie ^b	47,23 – 140,97	12.752.100 – 38.061.900
		ggf. LMT ^c	174,43 – 2.519,92	47.096.100 – 680.378.400
D2	Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	Alirocumab	7.708,80 – 8.351,20	13.490.400 – 14.614.600
		ggf. LMT (ohne Statin) ^d	109,50 – 2.910,84	191.625 – 5.093.970
D3	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Alirocumab	7.708,80 – 8.351,20	116.079.110 – 437.694.743
		Statintherapie ^b	47,23 – 140,97	711.189 – 7.388.379
		ggf. LMT ^c	174,43 – 2.519,92	2.626.567 – 132.071.527
		ggf. LMT (ohne Statin) ^d	109,50 – 2.910,84	1.648.851 – 152.560.035
		LDL-Apherese	23.011,82 – 135.124,87	346.511.986 – 7.082.029.562
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: 5 mg Rosuvastatin (Minimum) – 40 mg Rosuvastatin (Maximum)</p> <p>c: 10 mg Ezetimib (Minimum) – 10 mg Ezetimib + 6 Tabletten Colesevelam (Maximum)</p> <p>d: 250 mg Fenofibrat (Minimum) – 10 mg Ezetimib + 7 Tabletten Colesevelam (Maximum)</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.210.945.510 – 2.707.133.343

Geben Sie in Tabelle 1-14 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)

Tabelle 1-14: 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
D1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	Sekundärpräventionspatienten	Alirocumab	7.708,80 – 8.351,20	894.413.520 – 968.947.980 [889.333.421; 974.484.826]
			Statintherapie ^b	47,23 – 140,97	5.479.861 – 16.356.044 [5.448.736; 16.449.507]
			ggf. LMT ^c	174,43 – 2.519,92	20.238.241 – 292.373.718 [20.123.291; 294.044.425]
		ACS-Patienten	Alirocumab	7.708,80 – 8.351,20	475.864.224 – 687.353.867
			Statintherapie ^b	47,23 – 140,97	2.915.508 – 11.602.677
			ggf. LMT ^c	174,43 – 2.519,92	10.767.564 – 207.404.536

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 5 mg Rosuvastatin (Minimum) – 40 mg Rosuvastatin (Maximum)
c: 10 mg Ezetimib (Minimum) – 10 mg Ezetimib + 6 Tabletten Colesevelam (Maximum)

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.370.277.744 – 1.656.301.847 [1.365.197.645; 1.661.838.693]

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
D1	Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	gesamte Teilpopulation	47,23 – 2.660,89	12.752.100 – 718.440.300
D2	Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätische Therapie zur Lipidsenkung	gesamte Teilpopulation	109,50 – 2.910,84	191.625 – 5.093.970
D3	Patienten, bei denen medikamentöse (und Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab* oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	gesamte Teilpopulation	8.507,96 – 146.562,15	128.112.862 – 7.681.468.844
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.</p>					

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)

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die empfohlene Anfangsdosis für Praluent beträgt 75 mg subkutan einmal alle zwei Wochen. Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung erforderlich ist (> 60 %), können mit einer subkutanen Injektion von 150 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen (monatlich) 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 bis acht Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration untersucht und die Dosis entsprechend angepasst werden (auf- oder heruntertitriert). Wenn bei Patienten, die einmal alle zwei Wochen mit 75 mg oder einmal alle vier Wochen (monatlich) mit 300 mg behandelt werden, eine zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich ist, kann die Dosierung auf die Maximaldosierung von einmal 150 mg alle zwei Wochen umgestellt werden.

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Praluent bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor.

Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung je nach Körpergewicht des Patienten erforderlich.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Praluent wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert.

Bei Gabe der 300-mg-Dosis werden zwei aufeinanderfolgende Injektionen von 150 mg an zwei unterschiedlichen Einstichstellen verabreicht.

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.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

Praluent sollte zum Zeitpunkt der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben.

Jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke) des Arzneimittels.

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 % bzw. 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. Alirocumab ist ein rekombinanter IgG1-Antikörper und überwindet daher vermutlich die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien ergaben hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft oder der embryofetalen Entwicklung keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen. Bei Dosen, die über der Dosierung beim

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Menschen lagen, wurde bei Ratten eine maternale Toxizität festgestellt, bei Affen jedoch nicht, und bei den Affen-Nachkommen wurde eine schwächere sekundäre Immunreaktion nach Antigenprovokation beobachtet. 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. Humanes Immunglobulin G (IgG) geht in die Muttermilch über, insbesondere in das Colostrum; während dieser Phase wird die Anwendung von Praluent bei stillenden Frauen nicht empfohlen. Für die weitere Stillzeit ist die Aufnahme voraussichtlich gering. 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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine negativen Auswirkung auf Surrogatmarker der Fertilität. Es liegen keine Daten zu einer schädlichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Praluent hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

In kontrollierten klinischen Studien wurden bei einer häufigeren Anwendung als dem empfohlenen zweiwöchentlichen Dosierungsschema keine Sicherheitsbedenken identifiziert. Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung von Praluent. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und entsprechende unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.